



DCEM1

CARDIOLOGIE

TOME 2

PHARMACOLOGIE

Enseignants ayant participé à l'élaboration du module d'enseignement

Pharmacologie
Pr Oueslati MH, Pr Ag El Aidli S.

ANNÉE UNIVERSITAIRE **2022-2023**

www.fmt.rnu.tn

SOMMAIRE

3 PHARMACOLOGIE

PHARMACOLOGIE DU SYSTÈME NERVEUX AUTONOME	4
LES ANTIHYPERTENSEURS	15
GÉNÉRALITÉS	16
ANTIHYPERTENSEURS CENTRAUX	17
LES DIURÉTIQUES	19
LES BETA-BLOQUANTS	24
LES INHIBEURS CALCIIQUES	27
LES INHIBEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION	
LES INHIBEURS DE L'ANGIOTENSINE II	31
LES ALPHABLOQUANTS	34
MÉDICAMENTS DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE	36
LES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION	37
LES DIURÉTIQUES	37
LES BÊTABLOQUANTS	37
LES VASODILATATEURS	37
LES GLUCOSIDES CARDIOTONIQUES OU DIGITALES	38
LES TONICARDIAQUES BETAMIMETIQUES	41
LES TONICARDIAQUES NON DIGITALIQUES ET NON BETAMIMETIQUE	42
MÉDICAMENTS DE L'INSUFFISANCE CORONAIRE	43
LES DERIVES NITRES	43
LA MOLSIDOMINE	45
LES BETA-BLOQUANTS	45
INHIBITEURS CALCIIQUES	45
L'AMIODARONE	45
ANTI-ANGINEURS MINEURS	45
LES DÉPRESSEURS DE L'HÉMOSTASE	47
LES ANTICOAGULANTS	47
LES FIBRINOLYTIQUES	52
LES ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES	53
MÉDICAMENTS DES TROUBLES DU RYTHME	56

DCEM1

CARDIOLOGIE

TOME 2

PHARMACOLOGIE

PHARMACOLOGIE DU SYSTÈME NERVEUX AUTONOME

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Classer les sympathomimétiques et les sympatholytiques selon leur niveau d'action :
 - récepteurs adrénergiques
 - synthèse du médiateur
 - libération du médiateur
 - inactivation du médiateur.
2. Expliquer les effets pharmacologiques des sympathomimétiques et des sympatholytiques par leur mécanisme d'action.
3. Expliquer les effets indésirables et les contre-indications des sympathomimétiques et des sympatholytiques par leur mécanisme d'action.
4. Déterminer les effets pharmacologiques de l'acétylcholine :
 - muscariniques,
 - nicotiniques,
 - sur les muscles striés,
 - sur le système nerveux central.
5. Justifier les indications des parasympathomimétiques et des parasympatholytiques par leur mécanisme d'action.
6. Justifier les effets indésirables et les contre-indications des parasympathomimétiques et des parasympatholytiques par leur mécanisme d'action.

INTRODUCTION

Le système nerveux autonome ou végétatif ou involontaire innerve l'ensemble des formations effectrices de l'être vivant : cœur, vaisseaux, muscles lisses, œil, glandes endocrines, viscères.

Le système nerveux autonome est classiquement divisé en deux parties :

. Le système sympathique (ou orthosympathique).

. Le système parasympathique.

De nombreux organes étant innervés par les deux systèmes, on peut prévoir qu'à tout moment le fonctionnement d'un organe dépendra de la prédominance de l'un ou l'autre des deux systèmes.

L'utilisation de médicaments qui interfèrent avec le système sympathique ou parasympathique a pour but de modifier une des fonctions de l'organisme (ex. : la pression artérielle), mais s'accompagne obligatoirement de répercussions sur d'autres fonctions, conduisant à l'apparition d'effets indésirables. Une bonne connaissance de la pharmacologie du système nerveux autonome permet donc de comprendre l'efficacité de ces médicaments, mais aussi d'en prévoir les effets indésirables et les contre-indications.

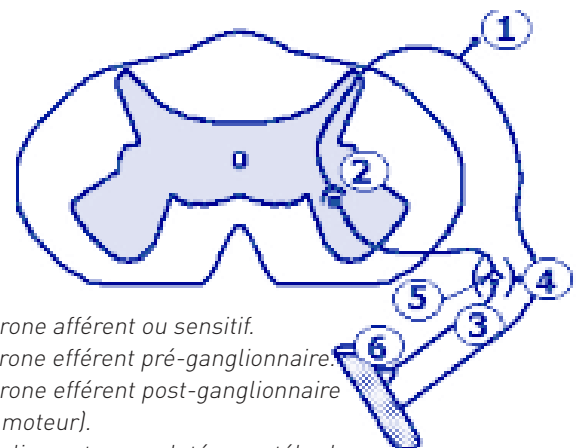
1. ORGANISATION GÉNÉRALE DU SYSTÈME NERVEUX AUTONOME :

1.1. SUR LE PLAN ANATOMIQUE :

L'innervation végétative des viscères comprend trois neurones :

Un neurone sensitif ou afférent qui transporte les influx des viscères vers la corne latérale de la moelle épinière par la racine dorsale.

Un neurone efférent pré-ganglionnaire : son corps cellulaire se trouve dans la substance grise, adjacente et



1 - neurone afférent ou sensitif.

2 - neurone efférent pré-ganglionnaire.

3 - neurone efférent post-ganglionnaire (ou moteur).

4 - ganglion autonome latéro-vertébral.

5 - synapse interneuronale.

6 - synapse neuro-effectrice.

son axone passe par la racine ventrale vers le ganglion autonome latéro-vertébral.

Un neurone efférent post-ganglionnaire moteur : son corps cellulaire se trouve dans le ganglion autonome latéro-vertébral et son axone va innervé l'organe considéré.

La synapse qui se fait au niveau des ganglions sympathiques et parasympathiques est appelée **synapse inter-neuronale**.

Les neurones post-ganglionnaires sympathiques et parasympathiques se terminent au niveau des organes effecteurs constituant ainsi les **synapses neuro-effectrices**.

1.2. DISTINCTIONS ANATOMIQUES ENTRE LES SYSTÈMES SYMPATHIQUE ET PARASYMPATHIQUE :

A. POUR LE SYSTÈME SYMPATHIQUE (S.) : le neurone pré-ganglionnaire est court, le ganglion ou relais synaptique est situé loin du viscère innervé (exemple : ganglions de la chaîne sympathique cervicale latéro-vertébrale), et le neurone post-ganglionnaire est long.

B. POUR LE SYSTÈME PARA SYMPATHIQUE (P.S.) : le neurone pré-ganglionnaire est long, le ganglion est assez proche du viscère innervé (exemple : ganglions de Meissner), le neurone post-ganglionnaire est court.



1.3. DISTINCTIONS PHYSIOLOGIQUES ET PHARMACOLOGIQUES :

Aux différences anatomiques entre les deux systèmes, s'ajoute une distinction qui s'appuie sur des données apportées par la physiologie et la pharmacologie.

Le concept de transmission neuro-humorale repose, en effet sur la présence de **médiateurs** chimiques, libérés au niveau des synapses et qui en stimulant les récepteurs, sont responsables de la propagation de l'influx nerveux au niveau des ganglions, et des effets moteurs dans les organes innervés.

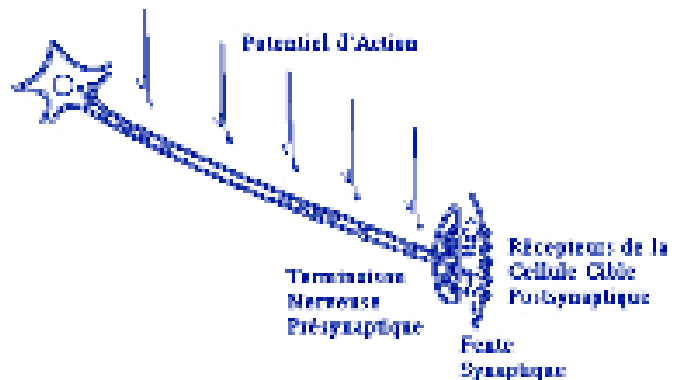
Système	Médiateur	
	Synapses ganglionnaires	Synapses neuro-effectrices
Parasympathique	Acétylcholine	Acétylcholine
Sympathique	Acétylcholine	Catécholamines : Noradrénaline et Adrénaline

L'adrénaline est aussi sécrétée par la glande médullosurrénale.

2. FONCTIONNEMENT DU SYSTÈME NERVEUX AUTONOME :

2.1. TRANSMISSION NERVEUSE :

La transmission nerveuse s'effectue par dépolarisation propageant un potentiel d'action le long de l'axone. L'arrivée du potentiel d'action à l'extrémité de l'axone provoque la libération de médiateur synthétisé et stocké à ce niveau à l'intérieur de vésicules.



Libération du médiateur après propagation du potentiel d'action

Ces vésicules sont vidées dans la fente synaptique, séparant les deux neurones, ou séparant le neurone et l'organe effecteur.

Le médiateur diffuse vers la membrane post-synaptique et va se fixer sur des structures hautement spécialisées appelées : récepteurs.

2.2. SPÉCIFICITÉ DES RÉCEPTEURS :

A. L'ACÉTYLCHOLINE est le stimulant physiologique à plusieurs niveaux :

- . ganglions relais,
- . terminaisons parasympathiques,
- . plaque motrice,
- . certaines synapses centrales.

Ces récepteurs ont des points communs, mais ne sont pas tous identiques.

B. LES RÉCEPTEURS DU SYMPATHIQUE, ont été différenciés depuis **Ahlquist** (1948) en récepteurs alpha (α) et récepteurs bêta (β).

L'activation des récepteurs alpha provoque :

La vasoconstriction.

Les effets gastro-intestinaux, oculaires, salivaires, pilo-moteurs et l'excitation utérine.

L'activation des récepteurs bêta provoque :

La tachycardie, la cardiostimulation, la vasodilatation.

La bronchodilatation, les effets métaboliques, et la relaxation utérine.

Les récepteurs alpha sont les récepteurs des cellules effectrices qui sont surtout sensibles à la noradrénaline et à l'adrénaline,

beaucoup moins à l'isoprénaline (dérivé N-isopropylyl de la noradrénaline).

Les récepteurs bêta sont les récepteurs



des cellules effectrices qui sont spécialement sensibles à l'isoprénaline, moins à l'adrénaline et encore moins à la noradrénaline.

Le tableau suivant résume les effets pharmacologiques théoriques ou physiologiques provoqués par l'excitation spécifique des récepteurs alpha et bêta.

Organe ou tissu	Stimulation uniquement des récepteurs	
	Alpha	Bêta
Vaisseaux	Vasoconstriction : Rein, Tissu sous-cutané +++.	Vasodilatation : Coronaires, muscles squelettiques, territoire mésentérique, cerveau.
Tension artérielle	Augmentation	Diminution
Cœur	Néant	Inotrope +. Chronotrope +.
Intestin	Diminution du péristaltisme	Peu d'action
Utérus	Contraction	Relaxation
Bronches	Constriction	bronchodilatation
Glandes salivaires	Salive épaisse	
Œil	Mydriase	
Poils (muscles pilomoteurs)	Contraction (phénomène d'horripilation)	
Métabolisme		Hyperglycémie, Lipolyse
Muscle squelettique		Tremblements fins.

Lands et coll. ont proposé en 1967 la subdivision des récepteurs bêta adrénergiques en :

Récepteurs **β1** : dont l'activation est responsable des phénomènes cardiaques et métaboliques.

Récepteurs **β2** : dont l'activation entraîne le relâchement des fibres musculaires : bronchodilatation, vasodilatation, relaxation utérine.

3. MÉCANISME DE LA TRANSMISSION SYNAPTIQUE :

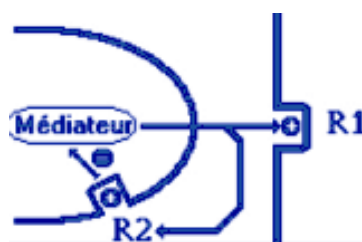
3.1. SYNTHÈSE DU MÉDIATEUR À PARTIR D'UN PRÉCURSEUR ET STOCKAGE :

Le précurseur est capté par la fibre nerveuse par un mécanisme de transport actif. Après plusieurs transfor-



mations enzymatiques, le précurseur est transformé en médiateur qui est stocké dans des vésicules ; ce stockage met le médiateur à l'abri de la destruction par un éventuel système enzymatique intracellulaire.

3.2. LIBÉRATION DU MÉDIATEUR DANS LA FENTE SYNAPTIQUE :



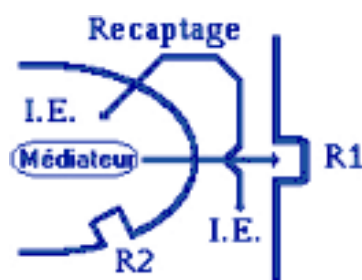
Sous l'effet de l'arrivée de l'influx nerveux au niveau de la terminaison, la concentration du médiateur augmente rapidement dans la fente synaptique et entraîne la stimulation

d'un récepteur post-synaptique (R1) qui engendre l'effet biologique.

Lorsque tous les récepteurs post-synaptiques R1 sont saturés, l'excès de médiateur va stimuler des récepteurs R2 situés sur le versant présynaptique. Leur stimulation entraîne une inhibition de la libération du médiateur.

Ces récepteurs présynaptiques jouent donc un rôle de freinage.

3.3. INACTIVATION DU MÉDIATEUR :



Elle peut se faire par 2 mécanismes :

Transformation métabolique en une substance inactive par inactivation enzymatique (I.E.).

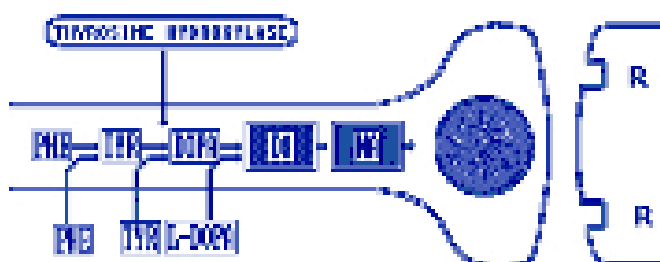
Recaptage par la terminaison nerveuse : il s'agit d'un phénomène actif.

4. FONCTIONNEMENT DE LA SYNAPSE NEUROEFFECTRICE DU SYSTÈME SYMPATHIQUE :

Le médiateur du système sympathique est la noradrénaline et plus accessoirement l'adrénaline.

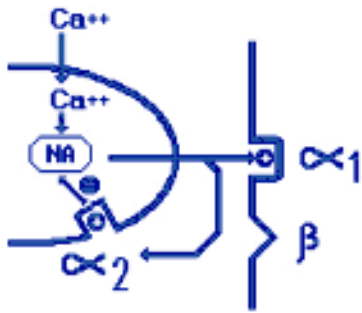
4.1. SYNTHÈSE ET STOCKAGE :

Les précurseurs sont la phénylalanine (Phe) et la tyrosine (Tyr) qui sont captées par la fibre post-ganglionnaire sympathique. La synthèse de la noradrénaline se passe au niveau du soma du neurone selon le schéma suivant : Jusqu'au stade dopamine (DA), la synthèse a lieu dans le cytoplasme. Ensuite la dopamine est concentrée dans les granules où elle est transformée en noradrénaline. L'étape limitante dans la synthèse est la transformation de la tyrosine en DOPA, par la tyrosine hydroxylase. La



quantité de médiateurs stockés dans la terminaison ré-
gule l'activité de la tyrosine hydroxylase.

4.2. LIBÉRATION :



L'influx nerveux entraîne une modification de la perméabilité membranaire qui permet l'éjection de la noradrénaline dans la fente synaptique (exocytose).

Dans la fente synaptique, la Noradrénaline

active les récepteurs post-synaptiques qui sont de 2 types : alpha ou bêta selon la terminaison.

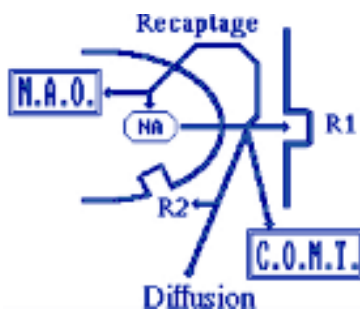
Lorsque tous les récepteurs post-synaptiques sont saturés, l'excès de noradrénaline va activer des récepteurs alpha présynaptiques pour freiner la libération de noradrénaline : feed-back négatif.

Les récepteurs alpha post-synaptiques sont appelés alpha1.

Les récepteurs alpha présynaptiques sont appelés alpha2. Il s'agit de sous-types de récepteurs différents.

De même il existe des récepteurs bêta2 présynaptiques dont la stimulation, à l'inverse, active la libération de noradrénaline.

4.3. INACTIVATION DE LA NORADRÉNALINE :



A. DIFFUSION.

B. RECAPTAGE : 90 % de la NA libérée est rapidement neutralisée par recaptage par la terminaison nerveuse.

C. TRANSFORMATIONS MÉTABOLIQUES :

Dans la fente synaptique : la NA qui n'a pas été recaptée est inactivée par une enzyme : la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT).

Dans la terminaison : la NA recaptée peut être en partie restockée et relibérée. Ce qui ne peut être restocké est inactivé par la Mono-Amine-Oxydase (M.A.O.).

5. LES SYMPATHOMIMÉTIQUES DIRECTS :

Les sympathomimétiques directs reproduisent les effets engendrés par l'excitation du système sympathique en **agissant directement sur les récepteurs adrénergiques**.

On distingue schématiquement trois types de sympathomimétiques directs selon qu'ils stimulent spécifiquement les récepteurs alpha, spécifiquement les récepteurs bêta ou qu'ils stimulent indifféremment les récepteurs alpha et bêta.

En pratique, cette notion de spécificité n'est que relative, car une substance est rarement pure et complètement spécifique, elle pourrait même stimuler deux types de

récepteurs de structure voisine, en particulier lorsqu'on augmente les doses.

5.1. LES SYMPATHOMIMÉTIQUES DIRECTS À PRÉDOMINANCE ALPHA ADRÉNERGIQUE :

5.1.1. LA PHÉNYLÉPHRINE :

C'est l'exemple type du sympathomimétique alpha presque pur (elle a une faible activité bêta).

a. Effets :

Cœur : pas d'action, car les récepteurs adrénergiques du cœur sont du type bêta.

Vaisseaux : vasoconstriction généralisée sauf au niveau des vaisseaux musculaires.

Pression artérielle : la vasoconstriction entraîne une hypertension artérielle.

Bronches : on constate expérimentalement que la phényléphrine entraîne une bronchodilatation, alors qu'on sait (voir tableau des effets théoriques de la stimulation des récepteurs alpha et bêta) que la stimulation spécifique des récepteurs alpha bronchiques engendre une bronchoconstriction.

Ceci s'explique par le fait qu'au niveau des bronches, les récepteurs bêta sont nettement majoritaires par rapport aux quelques récepteurs alpha adrénergiques. Or la phényléphrine n'est pas un stimulant alpha pur et son faible effet bêta stimulant va l'emporter compte tenu du très grand nombre de récepteurs bêta bronchiques.

Œil : mydriase.

Intestin : diminution du péristaltisme.

Effets métaboliques : nuls.

b. Utilisation :

Mydriatique (sous forme de collyre) pour effectuer un fond d'œil.

Décongestionnant rhinopharyngé (effet vasoconstricteur) en association avec divers principes actifs.

5.1.2. LA NORADRÉNALINE :

C'est une substance endogène qui est synthétisée dans les terminaisons des fibres sympathiques. Elle agit surtout sur les récepteurs alpha, mais stimule davantage que la phényléphrine les récepteurs bêta.

a. Effets cardio-vasculaires :

Données expérimentales :

Une injection unique de noradrénaline provoque une poussée tensionnelle brève en raison de son inactivation rapide.

Lors d'une perfusion intraveineuse continue, on observe : une élévation de la pression artérielle systolique et diastolique, une bradycardie et, à l'arrêt de la perfusion, un retour à la normale.

Interprétation :

La stimulation des récepteurs alpha des vaisseaux cutanés et rénaux entraîne une élévation de la pression systolique et diastolique.

On a donc une HTA qui stimule les barorécepteurs, d'où une bradycardie réflexe d'origine vagale (supprimée par l'atropine).

L'effet bêta se manifeste au niveau des coronaires par une vasodilatation coronarienne.

La veino-constriction entraîne une augmentation du retour veineux d'où augmentation du débit cardiaque, augmentation du travail cardiaque et de la consommation en oxygène du myocarde.

b. Effets non cardio-vasculaires :

bronches : bronchodilatation (effet bêta).

œil : mydriase active (effet alpha).

intestin : effet de relaxation (effet alpha).

métabolisme : la noradrénaline augmente la glycogénolyse hépatique, il y a donc tendance à l'hyperglycémie (effet bêta).

c. Indications :

La noradrénaline est utilisée lors des états de choc : choc anaphylactique.

Son utilisation dans le choc cardiogénique (infarctus du myocarde) est illogique en raison de l'augmentation de la consommation en oxygène qu'elle engendre.

5.1.3. NAPHAZOLINE :

Substance utilisée pour ses propriétés vasoconstrictrices au niveau des muqueuses.

5.2. LES SYMPATHOMIMÉTIQUES DIRECTS À PREDOMINANCE BETA ADRÉNERGIQUE :

5.2.1. L'ISOPRÉNALINE (ISUPREL® :

BÊTA++++ ALPHA+) :

Est un sympathomimétique bêta direct presque pur qui agit aussi bien sur les récepteurs bêta1 que bêta2.

a. Effets : (voir tableau ci-après)

Cœur	Inotrope + Chronotrope +	Augmentation : - débit cardiaque ; - consommation en O ₂ du myocarde.	Bêta1
	Dromotrope + Bathmotrope +	Risque de troubles du rythme.	
Vaisseaux	Vasodilatation (par relaxation des fibres musculaires lisses).	Surtout : muscles squelettiques, coronaires, territoire mésentérique.	Bêta2
Pression Artérielle	Débit cardiaque augmenté. Vasodilatation.	Résultante : diminution de la pression artérielle moyenne	
Bronches	Bronchodilatation.		Bêta2
Utérus	relaxation		Bêta2
Métabolismes	Glycogénolyse.	Hyperglycémie	
	Lipolyse.	Libération des Acides Gras Libres	Bêta1
Muscle Squelettique	Tremblements fins.		Bêta2

b. Utilisation :

Dans les troubles de la conduction : bloc auriculo-ventriculaire ; dans les bradycardies sinusales après avoir essayé l'atropine. Dans les détresses cardiocirculatoires.

c. Contre-indications :

Étant donné l'accroissement de la consommation en oxygène du myocarde qu'ils entraînent, les bêta-stimulants sont contre-indiqués chez les patients qui ont une oxygénation myocardique déficiente (Angine de poitrine).

d. Effets indésirables :

Tachycardie.

Tremblements musculaires.

5.2.2. LES STIMULANTS SPÉCIFIQUES DES RÉCEPTEURS BÊTA 2 :

L'existence de stimulants Bêta2 spécifiques est importante sur le plan thérapeutique, car elle permet d'obtenir un effet thérapeutique au niveau des bronches ou de l'utérus s'accompagnant d'un effet cardiaque (surtout tachycardie) peu important.

Ainsi le salbutamol (Ventoline®, Aérol®, Albutol®), la terbutaline (Bricanyl®, Talin®) sont utilisés comme bronchodilatateurs et tocolytiques (réduisent les contractions utérines ce qui permet de lutter contre le risque d'avortement spontané).

5.3. LES SYMPATHOMIMÉTIQUES DIRECTS NON SPÉCIFIQUES = ADRÉNALINE :

5.3.1. EFFETS PHARMACOLOGIQUES DE L'ADRÉNALINE :

a. Cœur :

* Effet inotrope	+	} Augmentation du débit cardiaque.
* Effet chronotrope	+	
* Effet dromotrope	+	
* Effet bathmotrope	+	

b. Vaisseaux :

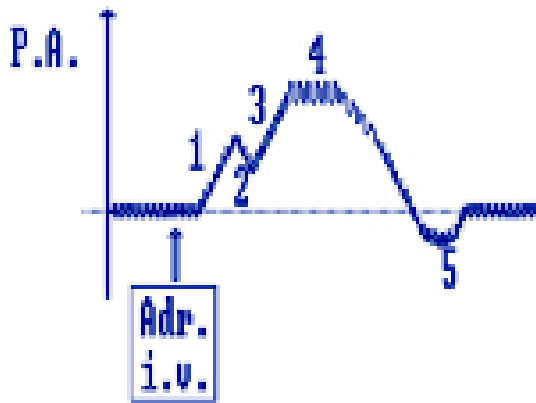
La stimulation des récepteurs alpha entraîne une vasoconstriction prédominante au niveau du territoire cutané et du rein, ce qui tend à augmenter la résistance périphérique.

La stimulation des récepteurs bêta2 entraîne une vasodilatation prédominante au niveau du muscle squelettique, du cœur et du territoire mésentérique, ce qui tend à abaisser la résistance périphérique.

Après injection I.V. d'adrénaline à un chien, on constate que la pression artérielle (P.A.) passe par cinq phases :

c. Pression artérielle (P.A.) :

Après injection I.V. d'adrénaline à un chien, on constate que la pression artérielle (P.A.) passe par cinq phases :



1. Montée de la P.A. en rapport avec la stimulation des récepteurs **alpha**.
 2. STEP : c'est un décrochement dû à l'apparition de stimulation **Bêta2** qui tend à diminuer la P.A. Si on prétraite le chien avec un bêtabloquant, on supprime le step.
 3. De nouveau montée de la P.A. qui est d'origine cardiaque : augmentation de la force contractile du myocarde et de la fréquence cardiaque.
 4. Bradycardie réflexe due à l'augmentation de la pression artérielle et de nature vagale, car elle est supprimée par l'atropine.
 5. Hypotension de retour : probablement due à une action centrale de l'adrénaline. Elle survient tardivement, car l'adrénaline passe difficilement la barrière hématoencéphalique.
- d. Bronches** : Broncho-dilatation, car les récepteurs Bêta sont prédominants.
- e. Muscles lisses intestinaux** : Relâchement.
- f. Œil** : Mydriase.
- g. Métabolismes** : Glycogénolyse et Lipolyse.

5.3.2. UTILISATION :

Traitement des détresses cardiocirculatoires en particulier avec état de choc anaphylactique.

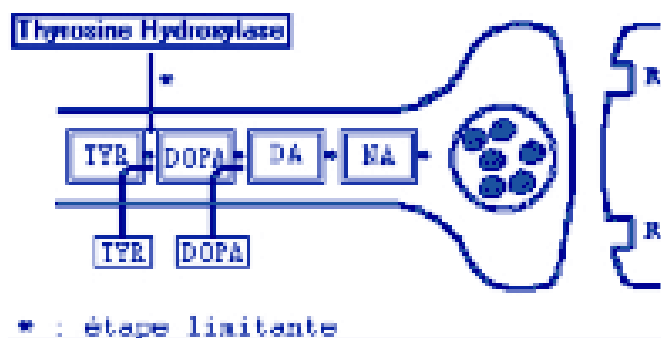
6. LES SYMPATHOMIMETIQUES INDIRECTS :

Les sympathomimétiques indirects agissent en augmentant les effets de la noradrénaline endogène :

- . soit en augmentant la synthèse du médiateur,
- . soit en augmentant sa libération,
- . soit en diminuant son inactivation.

6.1. AUGMENTATION DE LA SYNTHÈSE :

Elle peut être réalisée en administrant du précurseur juste après l'étape limitante liée à la saturation de la Ty-



rosine hydroxylase : la L-DOPA augmente la synthèse, la Tyrosine est sans effet.

La L-DOPA est utilisée dans la maladie de Parkinson.

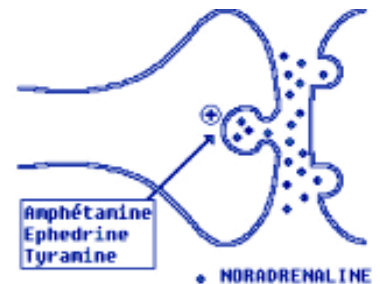
6.2. AUGMENTATION DE LA LIBÉRATION :

Deux processus possibles :

A. LIBÉRATION PHARMACOLOGIQUE DU MÉDIATEUR PAR ACTION SUR LES GRANULES DE STOCKAGE :

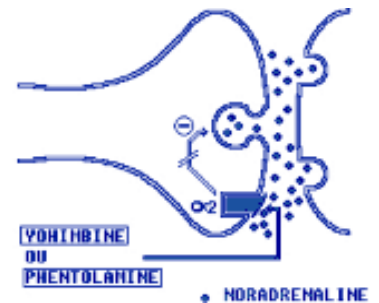
On peut provoquer la libération forcée de Noradrénaline par administration de certaines drogues : l'amphétamine, l'éphédrine, la tyramine.

Cela explique la toxicité cardio-vasculaire des dérivés de l'amphétamine qui sont considérés comme des substances dopantes dans la pratique du sport.



B. INHIBITION DU RÉTROCONTRÔLE PAR BLOCAGE DES RÉCEPTEURS ALPHA2 PRÉSYPNAPTIQUES.

La yohimbine et la phentolamine bloquent, à faibles doses, les récepteurs alpha-2-présynaptiques. Ce sont des alpha sympathomimétiques.



6.3. DIMINUTION DE L'INACTIVATION :

A. INHIBITION DU RECAPTAGE :



La cocaïne et les antidépresseurs imipraminiques inhibent le recaptage de la noradrénaline.

La concentration de noradrénaline dans la fente synaptique est donc plus élevée.

B. INHIBITION DE LA DÉGRADATION ENZYMATIQUE :

Il existe des inhibiteurs de la Mono amine oxydase (I.M.A.O.) et des inhibiteurs de la C.O.M.T. ; seuls les premiers sont utilisés en thérapeutique.

6.4. EFFETS PHARMACOLOGIQUES DES SYMPATHOMIMETIQUES INDIRECTS :

Les sympathomimétiques indirects augmentant forcément la concentration de noradrénaline, sont des stimulants mixtes alpha-bêta, ce qui explique leurs effets indésirables.

Certains sont indiqués dans des pathologies du système nerveux central : L-DOPA pour la maladie de Parkinson ; IMAO et imipramine comme antidépresseurs.

7. LES SYMPATHOLYTIQUES DIRECTS :

Les sympatholytiques directs (ou antagonistes) sont capables d'occuper les récepteurs adrénergiques et d'empêcher par conséquent la noradrénaline de s'y fixer et de les activer.

7.1. LES ALPHA BLOQUEURS :



Ils bloquent les récepteurs alpha et entraînent la suppression du tonus alpha vasoconstricteur entraînant : une vasodilatation, une diminution de la P.A. et une diminution du retour veineux donc du débit cardiaque.

Seuls les alpha-bloqueurs postsynaptiques sont sympatholytiques comme la prazosine (Alpress®).

A. EFFETS :

Cœur : pas d'effets.

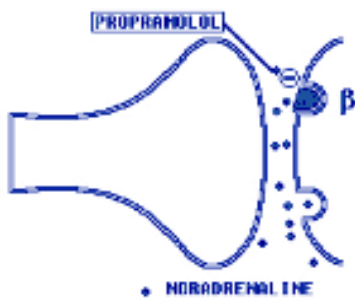
Vaisseaux : vasodilatation par suppression du tonus sympathique alpha.

Pression artérielle : hypotension.

B. UTILISATION :

La prazosine (Alpress®) : peut être utilisée dans le traitement de l'hypertension artérielle (H.T.A.).

7.2. LES BÊTABLOQUANTS :



Substances qui s'opposent aux effets de la stimulation des récepteurs bêta1 et/ou bêta2.

7.2.1. EFFETS CARDIO-VASCULAIRES :

a. Au niveau du cœur :

Au repos : bradycardie modérée, le tonus sympathique étant peu important.

À l'effort :

- effet chronotrope
 - effet inotrope
 - effet dromotrope
 - effet bathmotrope
- } négatifs

Les effets inotrope et chronotrope négatifs sont à l'origine d'une :

- diminution du travail cardiaque et de la consommation en oxygène du myocarde.
- diminution du débit cardiaque et de la pression artérielle.

b. Au niveau des vaisseaux :

Action biphasique :

- d'abord augmentation des résistances périphériques et augmentation de la P.A.
- puis plus ou moins rapidement : diminution des résistances périphériques et diminution de la P.A.

7.2.2. EFFETS BRONCHIQUES :

Bronchoconstriction : l'asthme est une contre-indication à l'utilisation de Bêtabloquants.

7.2.3. EFFETS SUR L'APPAREIL JUXTAGLOMÉULAIRE :

Diminution de la sécrétion de rénine (**effet bêta1**).

7.2.4. EFFETS MÉTABOLIQUES :

Diminution de la lipolyse. Diminution de la glycogénolyse.

7.2.5. PRODUITS UTILISÉS :

On distingue :

- des bêtabloquants non sélectifs qui bloquent les Récepteurs bêta1 et bêta2 :
propranolol (Avlocardyl®)
pindolol (Visken®).
- des bêtabloquants bêta1 sélectifs qui permettent d'avoir moins d'effets bronchiques gênants que les bêtabloquants non sélectifs :
acébutolol (Sectral®)
aténolol (Ténormine®).

7.3. LES BLOQUANTS MIXTES ALPHA-BETA :

Représentés par le labétolol qui cumule les effets des alpha-bloquants et des bêtabloquants.

8. LES SYMPATHOLYTIQUES INDIRECTS :

Ils diminuent la quantité de noradrénaline au niveau des récepteurs, aussi bien alpha que bêta. Trois grands mécanismes sont impliqués.

8.1. INHIBITION DU STOCKAGE :

La réserpine se fixe fortement sur les protéines de stockage de la noradrénaline et empêche le stockage de ce médiateur.

8.2. INHIBITION DE LA LIBÉRATION :

8.2.1. PAR STIMULATION DU RÉTROCONTRÔLE INHIBANT LA LIBÉRATION :

La stimulation des récepteurs alpha-2 présynaptiques inhibe la libération de noradrénaline.

À faibles doses la conidie (Catapressan®) stimule les récepteurs alpha2 présynaptiques.

La clonidine est donc un **alpha stimulateur sympatholytique**.

L'alpha-méthyl-dopa (Dopamine®, Méthyl-dopa®) se substitue à la dopa dans la chaîne de synthèse des catécholamines et conduit à la formation d'alpha-méthyl-no-



radrénaline qui abaisse le tonus sympathique en stimulant les récepteurs alpha-2 centraux.

8.3. EFFETS PHARMACOLOGIQUES DES SYMPATHOLYTIQUES INDIRECTS :

Cœur : bradycardie.

Vaisseaux : vasodilatation par suppression du tonus sympathique Alpha.

Pression artérielle : diminution avec risque d'hypotension orthostatique.

Œil : Myosis (blocage alpha).

Effets centraux : sédation et dépression.

8.4. UTILISATION THÉRAPEUTIQUE :

Toutes ces substances sont ou ont été utilisées dans l'H.T.A. (cf. cours sur les antihypertenseurs).

9. FONCTIONNEMENT DU SYSTÈME PARASYMPATHIQUE :

La transmission nerveuse parasympathique se fait grâce à un médiateur : l'acétylcholine.

9.1. DISTRIBUTION ET PRINCIPAUX SITES D'ACTION DE L'ACÉTYLCHOLINE :

L'acétylcholine est un médiateur chimique qui est retrouvé et exerce son action en différents points de l'organisme :

Système nerveux autonome :

- Au niveau des terminaisons post-ganglionnaires parasympathiques,
- Au niveau des ganglions sympathiques et parasympathiques.

Certaines synapses du système nerveux central : en particulier au niveau des noyaux gris centraux.

La plaque motrice du muscle strié squelettique.

9.2. RECEPTEURS A L'ACÉTYLCHOLINE :

On distingue :

A. LES RÉCEPTEURS PÉRIPHÉRIQUES :

Situés au niveau des organes, ils sont stimulés par l'acétylcholine, et par la muscarine qui est un parasympathomimétique. Cette stimulation est inhibée par l'atropine qui est un parasympatholytique. On les appelle également récepteurs muscariniques.

B. LES RÉCEPTEURS GANGLIONNAIRES (DITS NICOTINIQUES) :

Qui sont stimulés par l'acétylcholine et par la nicotine qui sont des excitoganglionnaires. Cette stimulation est supprimée par les ganglioplégiques.

9.3. MÉTABOLISME DE L'ACÉTYLCHOLINE :

L'acétylcholine est synthétisée dans le corps cellulaire du neurone à partir de la Choline et de l'Acétylcoenzyme A en présence de choline-acétyl transférase.

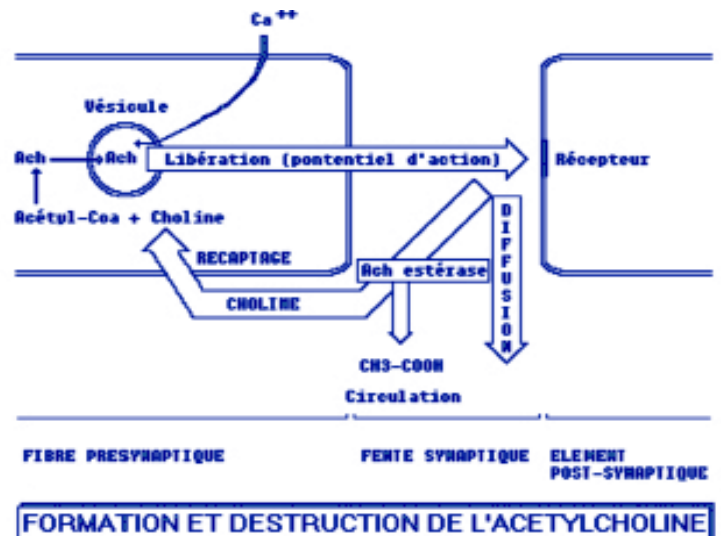
L'acétylcholine est transportée par le flux axonal du cytoplasme vers l'extrémité du neurone où elle s'accumule en grande partie dans les vésicules synaptiques.



L'influx nerveux provoque une pénétration de Ca^{++} dans la fibre présynaptique et une libération d'acétylcholine dans l'espace synaptique.

L'inactivation peut se faire par :

- Diffusion,
- Inactivation enzymatique par l'acétylcholine estérase avec formation d'Acide acétique et de choline. La Choline est recaptée.



9.4. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES DE L'ACÉTYLCHOLINE :

Les actions de l'acétylcholine sont complexes puisqu'elle peut stimuler d'une part la terminaison parasympathique, mais d'autre part les ganglions sympathiques et parasympathiques (effets nicotiniques), la plaque motrice et certains récepteurs du système nerveux central. Aux faibles doses : les seuls effets qu'on obtient sont les effets muscariniques, ils sont abolis par l'atropine. Les autres effets apparaissent lorsqu'on augmente les doses.

9.4.1. EFFETS MUSCARINIQUES (FAIBLES DOSES D'ACH) :

a. Cœur :

Effets chronotrope et inotrope négatifs.

b. Fibres lisses :

Bronches : bronchoconstriction.

Intestin : augmentation du tonus et du péristaltisme.

Vessie : contraction du muscle vésical avec relâchement du sphincter.

Vaisseaux : vasodilatation donnant lieu à une hypotension. Il faut signaler qu'au niveau des vaisseaux, il existe des récepteurs muscariniques qui stimulés provoquent une vasodilatation. Mais il n'y a pas d'innervation parasympathique et par conséquent pas de tonus parasympathique permanent.

Œil : myosis.

C. Secrétions :

Augmentation des sécrétions bronchiques, sudorale, salivaire, gastrique et lacrymale.

9.4.2. EFFETS NICOTINIQUES (FORTES DOSES D'ACH) :

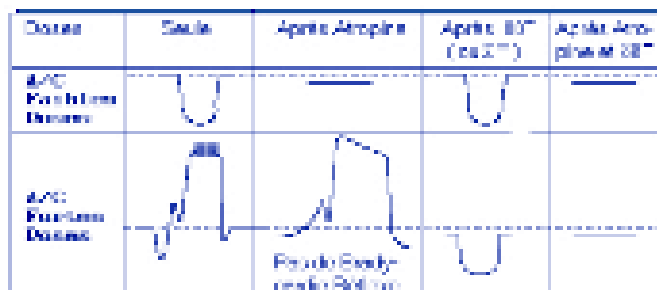
Ils apparaissent lorsqu'on augmente les doses d'acétylcholine (50 à 100 fois supérieures aux doses muscariniques).

Ce sont les effets de la stimulation de l'ensemble des ganglions parasympathiques, sympathiques et de la médullosurrénale ce qui aboutit entre autres à faire libérer de l'adrénaline et la Noradrénaline. On observe alors :

- des effets inotrope et chronotrope positifs au niveau du Cœur.
- une H.T.A.
- une mydriase.

Ces effets nicotiniques sont supprimés par les ganglioplégiques.

Tableau schématisé des effets de l'acétylcholine sur la Pression artérielle.



10⁻⁵ : Ganglioplégique
10⁻⁶ : Sympatholytique

9.4.3. EFFETS SUR LES MUSCLES STRIES :

Contraction musculaire supprimée par les **curares** qui sont des médicaments utilisés en anesthésie.

9.4.4. EFFETS SUR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL :

Certains neurones produisent de l'acétylcholine dans le système nerveux central et participent ainsi dans le contrôle de l'activité musculaire (cf. la maladie de Parkinson).

Lorsqu'on l'administre directement dans les cavités cérébrales de l'acétylcholine, elle entraîne une rigidité et des tremblements qui sont supprimés par les antiparkinsoniens.

10. LES PARASYMPATHOMIMÉTIQUES DIRECTS :

Ce sont des substances qui miment les effets de l'acétylcholine au niveau de la synapse terminale du parasympathique en agissant directement (agonistes) sur les récepteurs cholinergiques.

En cas d'intoxication par des substances cholinergiques on peut observer des signes périphériques avec bradycardie, myosis, larmoiement, salivation et diarrhée, et/ou des signes centraux avec rigidité et tremblements.

10.1. LA MUSCARINE :

Extraite d'un champignon l'amanita muscaria dont l'ingestion donne une intoxication de type parasympathomi-

métique. Le traitement de cette intoxication repose sur l'atropine.

10.2. PILOCARPINE :

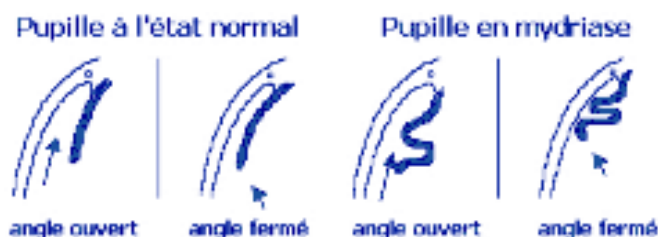
Elle a une action plus prolongée que celle de l'acétylcholine. Elle est utilisée dans les collyres pour son effet myotique pour traiter le glaucome.

C'est un état pathologique dans lequel l'écoulement de l'humeur aqueuse par l'angle iridocornéen (canal de Schlemm) est anormal souvent du fait d'un angle iridocornéen fermé.

La mydriase aggrave la difficulté à l'écoulement de l'humeur aqueuse en accentuant la fermeture de l'angle iridocornéen.

Les parasympathomimétiques en entraînant un myosis, ont un effet favorable dans le glaucome : l'iris est retendu et débloquent l'angle irido cornéen.

L'élimination de l'humeur aqueuse est améliorée.



11. LES PARASYMPATHOMIMÉTIQUES INDIRECTS :

Ce sont des substances qui augmentent la teneur locale en acétylcholine par inhibition de l'acétylcholine estérase.

À faibles doses elles entraînent des actions nicotiniques et des effets sur la plaque motrice et sur le système nerveux central.

11.1. ANTICHOLINESTERASIQUES « IRREVERSIBLES » UTILISÉS COMME INSECTICIDES (PARATHION) :

Ils ont une action prolongée et sont responsables d'intoxications (accidents domestiques ou surtout tentatives de suicide). Ils entraînent :

À faibles doses des effets muscariniques : hypotension, bradycardie, myosis, bronchospasme et broncho-sécrétion, sueurs profuses, diarrhée.

À doses fortes des effets nicotiniques, musculaires (contraction) et centraux (tremblement, ataxie, rigidité, paralysie respiratoire).

Le traitement de cette intoxication repose sur :

- l'utilisation de parasympatholytique : **atropine**.
- la respiration assistée et l'aspiration bronchique.
- le curare contre les contractures musculaires.
- les parasympatholytiques antiparkinsoniens contre les effets centraux.
- le contrathion : réactivateur des cholinestérases.

11.2. ANTICHOLÉSTERASIQUES « RÉVERSIBLE » UTILISÉS EN THÉRAPEUTIQUE :

Sont actuellement utilisés des sels d'ammonium quaternaire (Prostigmine®, Tensilon®) qui ne traversent pas la

barrière hématoencéphalique et qui sont utilisés dans le traitement de la Myasthénie qui est une pathologie neuromusculaire liée à un déficit partiel en acétylcholine.

12. LES PARASYMPATHOLYTIQUES

Les parasympatholytiques inhibent les effets de la stimulation du système parasympathique.

Comme la plupart des organes ont une double innervation sympathique et parasympathique, l'inhibition de l'innervation parasympathique démasque souvent les effets du système sympathique.

12.1. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES DE L'ATROPINE :

Cœur : tachycardie par levée du frein vagal.

Vaisseaux : pas d'effet puisqu'il n'existe pas d'acétylcholine endogène à ce niveau.

Bronches : bronchodilatation.

Intestin : ralentissement du tonus et du péristaltisme et par conséquent, **constipation**.

Vessie : relâchement des fibres lisses vésicales ce qui peut favoriser les rétentions urinaires en cas d'obstacle sous-jacent (adénome prostatique).

Œil : mydriase et élévation de la pression intraoculaire avec risque de Glaucome aigu.

Sécrétions : elles sont toutes diminuées : salive, suc gastrique... etc.

12.2. PARASYMPATHOLYTIQUES DE SYNTHÈSE OU SPASMOLYTIQUES :

Exemples : Buscopan®, Viscéralgine®.

L'effet de ces substances est prédominant au niveau des fibres lisses. Ces substances sont utilisées comme antispasmodiques dans les douleurs d'origine digestives ou rénales.

12.3. INDICATIONS DES PARASYMPATHOLYTIQUES : CARDIAQUES ET BRONCHIQUES

: en préanesthésie, on les utilise pour isoler le cœur du tonus vagal, le protéger contre un arrêt réflexe, et d'autre part, pour diminuer la gêne occasionnée par les sécrétions bronchiques.

FIBRES LISSES : traitement des coliques hépatiques, traitement des coliques néphrétiques.

SYNDROME DE PARKINSON : observé lors du traitement par les neuroleptiques par exagération du tonus cholinergique central, il est traité par des anticholinergiques qui traversent la barrière hématoencéphalique comme le trihexyphénidyle (Artane®) ou le bipéridène (Akinéton LP®).

12.4. CONTRE INDICATIONS : GLAUCOME À ANGLE ÉTROIT.

ADÉNOME PROSTATIQUE : il constitue un obstacle à l'écoulement d'urine qui ne peut pas être surmonté lorsqu'on diminue le tonus des fibres lisses vésicales. L'utilisation de parasympatholytiques peut conduire à une rétention urinaire voire à un globe vésical.

BRONCHITE CHRONIQUE : si on dessèche les sécrétions, on gêne leur évacuation, ce qui favorise l'infection et l'encombrement.

TESTS D'ÉVALUATION

Question N° 1. Expliquez pourquoi, il faut éviter d'administrer des bêtabloquants à un asthmatique.

Question N° 2. Quel est l'effet des alphabloquants sur la pression artérielle ? Expliquez pourquoi.

Question N° 3. Sur quels récepteurs adrénergiques doit-on agir pour diminuer la fréquence cardiaque ?

Question N° 4. Citez un trouble digestif qui peut être dû aux effets parasympholytiques de certains médicaments.

Question N° 5. Comment la L-Dopa, médicament antiparkinsonien peut-il donner des effets indésirables cardio-vasculaires ?

Question N° 6. Pourquoi la naphazoline est-elle utilisée comme décongestionnant nasal ?

Question N° 7. Comment justifier l'utilisation des parasympholytiques dans les douleurs d'origine digestive ?

LES ANTIHYPERTENSEURS

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Classer les antihypertenseurs selon leur principal mécanisme d'action sur la régulation de la Pression Artérielle.
2. Déterminer les effets pharmacodynamiques cardiaques et vasculaires de chaque anti-hypertenseur.
3. Citer le niveau et le mécanisme d'action des thiazidiques, diurétiques de l'Anse de Henlé, diurétiques épargnant le potassium.
4. Décrire les conséquences biologiques de l'action de chacun des 3 groupes de diurétiques (thiazidiques, diurétiques de l'Anse de Henlé, diurétiques épargnant le potassium).
5. Énumérer les indications des diurétiques autres que l'hypertension artérielle.
6. Comparer les caractéristiques pharmacocinétiques des principaux bêtabloquants.
7. Expliquer les contre-indications des bêtabloquants par leur mécanisme d'action ou leur pharmacocinétique.
8. Expliquer les indications des bêtabloquants par leur mécanisme d'action.
9. Justifier par leur mécanisme d'action, les indications des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des inhibiteurs de l'angiotensine II.
10. Expliquer les principales caractéristiques pharmacocinétiques des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et en déduire les conséquences pratiques de leur utilisation.
11. Comparer les actions cardiaques et vasculaires des inhibiteurs calciques.
12. Décrire les effets indésirables de chaque antihypertenseur, en expliquant le mécanisme.
13. Justifier les contre-indications de chaque antihypertenseur.

INTRODUCTION

La maladie hypertensive expose à de multiples risques qui concernent plusieurs organes, notamment le cœur, les reins, le cerveau, les yeux. Le but du traitement est de diminuer les facteurs de risque parmi lesquels l'élévation des chiffres tensionnels est un facteur déterminant. L'étude des risques a conduit à reconsidérer les seuils à partir desquels le patient doit être pris en charge de façon permanente (cf. tableau ci-après).

Le but de la thérapeutique en particulier médicamenteuse est d'amener les chiffres ten-

sionnels à la « normale » sans engendrer d'effet iatrogène susceptible d'amener le patient à interrompre un traitement dont le bénéfice dépend beaucoup de l'adhésion du patient. Une bonne connaissance de la pharmacologie des médicaments permet de mieux cibler le médicament le plus efficace qui ne peut être le même chez tous les patients en veillant à assurer au patient la meilleure qualité de vie possible.

Tab. 1. Definitions and Classification of Blood Pressure Levels

CATEGORY	SYSTOLIC (mmHg)	DIASTOLIC (mmHG)
Optimal	<120	<80
Normal	<130	<85
High – Normal	130-139	85-89
Grade 1 Hypertension (« mild »)	140-159	90-99
Subgroup : Borderline	140-149	90-94
Grade 2 Hypertension (« moderate »)	160-179	100-109
Grade 3 Hypertension (« sévère »)	>= 180	>= 110

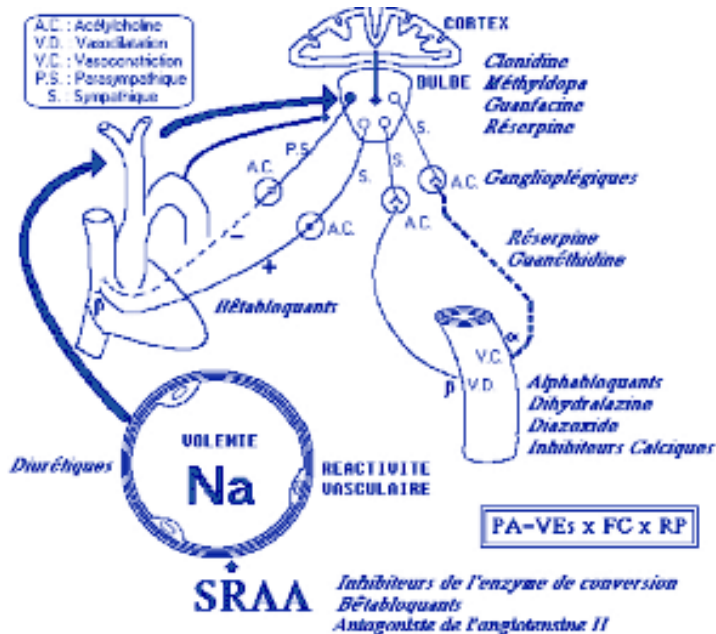
Reference: Chalmers J et al. WHO-ISH Hypertension Guidelines Committee. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens, 1999, 17:151-185.

1. RÉGULATION DE LA PRESSION ARTERIELLE ET IMPACT DES MÉDICAMENTS :

1.1 RÉGULATION RAPIDE :

Il s'agit de la boucle de régulation réflexe qui passe par le système nerveux végétatif et qui entraîne une régulation instantanée.

Schéma de la régulation de la Pression artérielle.



1.2. RÉGULATION LENTE :

Une deuxième régulation, **plus lente**, met en jeu le système Rénine Angiotensine Aldostérone (S.R.A.A.).

Il y a une sécrétion de rénine par l'appareil juxtaglomérulaire rénal lors de la diminution de la pression artérielle dans l'artère afférente rénale.

Cette rénine transforme l'angiotensinogène en angiotensine I qui devient de l'angiotensine II sous l'action de l'enzyme de conversion.

Cette **angiotensine II** très active a deux actions qui se conjuguent pour augmenter la pression artérielle :

- une vasoconstriction importante (c'est le plus fort vasoconstricteur connu actuellement) et
- une sécrétion d'aldostérone qui elle-même va retenir du Na⁺ et de l'eau dans l'organisme.

2. ETIOPATHOGENIE :

En dehors des rares cas d'H.T.A. secondaire, la ou les causes de l'hypertension dite essentielle, n'ont pas été élucidées en dépit de nombreux travaux. Toutefois un certain nombre d'anomalies ont été constatées chez l'hypertendu.



On sait en particulier que l'H.T.A. du sujet jeune est généralement secondaire à une hyperactivité du système nerveux sympathique.

Il a été également démontré que la rénine est impliquée

non seulement dans les H.T.A. à rénine élevée, mais également dans le maintien de la pression artérielle chez l'hypertendu essentiel.

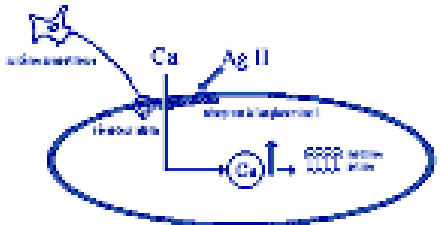
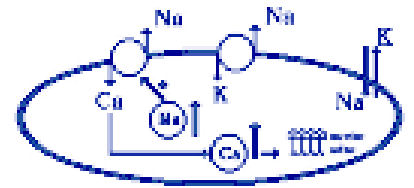
Les recherches ont permis de constater une diminution de la complaisance de l'arbre artériel de l'hypertendu. Cette baisse de l'élasticité est secondaire à une vasoconstriction permanente. L'élément moteur de cette vasoconstriction est le myocyte artériolaire : la vasoconstriction est due à un trouble du transfert membranaire du Na⁺ et du Ca⁺⁺, les myocytes se gorgeant de Na⁺ et de Ca⁺⁺.

Cette anomalie de la paroi n'est pas une conséquence de l'H.T.A., elle serait présente chez les sujets prédisposés à l'H.T.A.

L'augmentation du Na⁺ et du Ca⁺⁺ intracellulaires diminue la complaisance. En effet les phénomènes contractiles sont régulés par la présence intracellulaire de Calcium.

Or l'augmentation du sodium intracellulaire stimule la Pompe Sodo-calcique qui permet l'entrée du Ca⁺⁺ dans la cellule en échange de la sortie de Na⁺.

L'augmentation intracellulaire de Ca⁺⁺ est aussi induite par la stimulation des récepteurs adrénergiques alpha ou celle des récepteurs à l'angiotensine II (Ag II) qui favorise la pénétration du Ca⁺⁺ dans la cellule.



3. NIVEAUX D'ACTION DES ANTIHYPERTENSEURS :

- Antihypertenseurs **centraux** : Clonidine, Alphaméthyl dopa, Guanfacine.
- Ganglioplégitiques** : qui bloquent les synapses ganglionnaires.
- Antihypertenseurs bloquant la transmission au niveau des neurones post ganglionnaires sympathiques : Réserpine, Guanéthidine.
- Antihypertenseurs agissant au niveau des **récepteurs adrénergiques (vasculaires et cardiaques)** : alphabloquants et bêtabloquants.
- Antihypertenseurs agissant au niveau de la **cellule musculaire lisse artérielle** : Dihydralazine, inhibiteurs calciques.
- Antihypertenseurs agissant par la **déplétion sodique** : diurétiques.
- Antihypertenseurs agissant au niveau du **S.R.A.A.** : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes de l'angiotensine II.

REMARQUE : Les ganglioplégitiques, la réserpine et la guanéthidine ne sont plus être utilisés à cause de l'importance de leurs effets indésirables

1. GÉNÉRALITÉS :

1.1. DÉFINITION :

Sous ce vocable sont rassemblés des médicaments qui réduisent l'activité du système sympathique. Ils assurent essentiellement une stimulation des centres de commande sympathique situés principalement dans le tronc cérébral : ce sont en fait des stimulateurs (agonistes) des récepteurs alpha2-adrénrgiques dont l'activation réduit la libération des catécholamines. Ils agissent donc par une « répression active ».

Ces substances ont permis de comprendre le rôle des récepteurs alpha2-adrénrgiques dans le contrôle de l'activité sympathique tant au niveau du système nerveux central qu'en périphérie.

Il s'agit de la clonidine (Catapressan®) et de ses analogues la guanfacine (Estulic®) et la rilménidine (Hypérium®), de la méthyldopa (Aldomet®) et de la Moxonidine : Physiotens® qui en plus de l'action alpha2 a une grande affinité pour les récepteurs imidazoline.

1.2. MÉCANISME GÉNÉRAL D'ACTION :

Le système sympathique joue un rôle important dans le contrôle de la pression artérielle.

a. Levée du tonus sympathique au niveau central :

Les antihypertenseurs centraux sont par définition des agonistes alpha2-adrénrgiques.

Dans le système nerveux central, la stimulation des récepteurs alpha2 engendre principalement une réduction globale de l'activité du système sympathique attestée par une baisse simultanée des taux plasmatiques de noradrénaline et d'adrénaline, reflets respectivement de l'activité sympathique neuroneuronale et neuro-humorale.

En outre, la stimulation alpha2-adrénrgique centrale peut provoquer d'**autres effets**, considérés comme indésirables.

b. Freinage en périphérie de la libération de noradrénaline :

Les antihypertenseurs centraux ont une composante antihypertensive d'origine périphérique. Ils stimulent les récepteurs alpha2-adrénrgiques présynaptiques engendrant une freination de la libération de noradrénaline par le neurone postganglionnaire sympathique.

Au total : Les antihypertenseurs centraux engendrent une réduction du tonus sympathique.

2. LA CLONIDINE (CATAPRESSAN®) :

La clonidine est une imidazoline de structure voisine de la naphazoline (vasoconstricteur et décongestionnant nasal).

2.1. PHARMACOCINETIQUE :

Bonne résorption digestive.

Elle se distribue dans tout l'organisme avec une très bonne diffusion dans le système nerveux central.

Elle présente une forte liaison aux protéines plasmatiques.

Sa demi-vie plasmatique est de 20 heures environ, sans corrélation avec l'action pharmacologique qui est de 4 à 6 heures.

La clonidine est transformée en plusieurs métabolites.

Trente à 40 % sont éliminés sous forme inchangée, essentiellement par voie urinaire, mais également par voie biliaire.

2.2. PHARMACODYNAMIE :

a. Après injection intraveineuse chez l'animal, on constate initialement un clocher hypertensif reflet d'une vasoconstriction par stimulation des récepteurs alpha1-adrénrgiques. Cet effet est suivi immédiatement par une baisse importante et durable de la pression artérielle.

b. Action hypotensive : Après administration per os, la baisse de la pression artérielle est rapide et importante dès la dose de 50 µg. Cet effet dure 4 à 6 heures avec un maximum dès la 30^e minute. L'effet sur la pression artérielle est **dose-dépendant**.

c. Bradycardie : immédiate et importante.

La clonidine active le système vagal en sensibilisant les barorécepteurs du sinus carotidien contribuant ainsi à la bradycardie.

d. Le débit cardiaque est diminué, conséquence de la bradycardie, de la chute du tonus sympathique et de la baisse du retour veineux.

e. L'activité **rénine plasmatique** est diminuée.

2.3. EFFETS INDÉSIRABLES :

Sédation et somnolence.

Sécheresse de la bouche.

Hypotension orthostatique possible.

Rétention hydrosodée possible, malgré l'absence d'effet sur le flux plasmatique.

Plus rarement on retrouve : une constipation, une hypersécrétion nasale, une rougeur de la face, une impuissance, un syndrome de Raynaud, dépression...

2.4. UTILISATION EN PRATIQUE :

a. Présentation :

Comprimés à 150 µg. Ampoule injectable à 150 µg également.

b. Indications :

La clonidine est indiquée dans toutes les formes d'H.T.A. Elle peut être utilisée avec dans l'H.T.A. essentielle du sujet âgé de plus de 60 ans chez qui l'état myocardique, bronchique, rénal et digestif ne permet pas une utilisation aisée des bêtabloquants. Son administration doit se faire initialement par pallier jusqu'à adaptation de la posologie adéquate.

L'association avec un diurétique est bénéfique. Ce dernier potentialise l'effet de la clonidine et empêche la rétention hydrosodée.

La forme injectable est préconisée dans les urgences hypertensives (mais éviter la voie intraveineuse directe). Aucun effet tératogène ou nocif chez la femme enceinte n'a été décelé. Plusieurs praticiens préconisent l'utilisation de la clonidine en traitement de fond ou en aigu des H.T.A. de la deuxième moitié de la grossesse.

c. Posologie : 1 à 4 cp/j en 2 prises orales.

d. Contre-indications :

Chez les **conducteurs de véhicules ou travailleurs sur machines**.

En cas de **psychoses dépressives** graves.

Remarque : les effets indésirables ont tendance à s'estomper au bout de quelques semaines d'utilisation. Ils ont tendance à être moins marqués chez les sujets âgés.

3. LA METHYLDOPA (DOPANORE®, METHYLDOPA TERIAK®) :

C'est un dérivé méthylé de la Dopa qui traverse facilement la barrière hématoencéphalique. Elle est transformée en alpha-méthyl dopamine puis en alpha-méthyl noradrénaline. Cette dernière est un stimulant des récepteurs alpha2 adrénergiques.

3.1. PHARMACOCINETIQUE :

La méthyl dopa possède un métabolisme semblable et parallèle à celui de la noradrénaline.

La moitié de la dose administrée par voie buccale est bien résorbée par le tube digestif.

Au niveau du foie, elle subit une décarboxylation et une conjugaison.

Les métabolites, et une partie intacte, sont éliminés par voie urinaire.

3.2. PHARMACODYNAMIE :

a. Action hypotensive :

Par le même mécanisme d'action que la clonidine, mais de moindre intensité. Cet effet n'est pas immédiat et augmente avec l'orthostatisme. Après prise orale, le maximum d'effet se situe entre la 4^e et la 6^e heure.

Il y a possibilité de tachyphylaxie d'où la nécessité d'augmenter les doses.

b. Bradycardie :

Elle est moins importante qu'avec la clonidine. Il n'y a pas de baisse notable du débit cardiaque.

3.3. EFFETS INDÉSIRABLES :

En relation avec ses effets centraux comme la clonidine : somnolence, sécheresse de la bouche, troubles digestifs, impuissance, hypotension orthostatique...

Autres :

Anémie hémolytique auto-immune (Coombs+).

Hépatite généralement cytolytique (élévation des transaminases).

Gynécomastie, galactorrhée.

Lupus érythémateux médicamenteux.

3.4. UTILISATION EN PRATIQUE :

a. Présentation : comprimés de 250 mg ou de 500 mg.

b. Indication et mode d'emploi :

Indiquée dans le traitement de fond des H.T.A. essentielles modérées ou sévères.

Le début du traitement est en général progressif. La posologie habituelle est de 750 mg à 1,5 g en l'adaptant par paliers de 48 heures d'intervalle.

c. Contre-indications :

États dépressifs graves.

Antécédents d'hépatite médicamenteuse.

Anémie hémolytique.

4. GUANFACINE (ESTULIC®) :

4.1. PHARMACOCINETIQUE :

Après administration orale, la résorption digestive est rapide et complète.

La distribution est bonne dans tous les tissus.

Après hydroxylation, la guanfacine est essentiellement sulfo et glycuconjuguée. Les métabolites et 30 % du produit inchangé sont éliminés par voie urinaire.

4.2. PHARMACODYNAMIE :

La guanfacine est un stimulant des récepteurs alpha2-adrénergiques. C'est un antihypertenseur central qui aurait une composante sympatholytique périphérique plus importante que la clonidine. D'ailleurs, son action sédatrice paraît de moindre importance.

4.3. EFFETS INDÉSIRABLES :

On retrouve les mêmes effets indésirables qu'avec la clonidine, mais moins prononcés.

4.4. UTILISATION EN PRATIQUE :

La guanfacine est indiquée dans les H.T.A. essentielles.

Le début du traitement est conduit à des doses progressivement augmentées. La dose d'entretien habituelle est de 2 mg/j (1cp) en une prise vespérale unique.

5. LA RILMENIDINE (HYPERIUM®) :

Elle a des effets comparables à la clonidine. Elle a une excellente biodisponibilité. Elle est utilisée en 1 à 2 prises/j.

6. LA MOXONIDINE (PHYSIOTENS®) :

Son effet sur les récepteurs à l'imidazoline, inhibe l'activité nerveuse sympathique.

Elle est excrétée pratiquement complètement par le rein ; sa dose doit être ajustée en cas d'insuffisance rénale.

Littéralement, les diurétiques sont des substances entraînant une augmentation de la diurèse.

En fait tous les diurétiques utilisés en thérapeutique sont des **salidiurétiques** c'est-à-dire qu'ils augmentent l'élimination urinaire d'eau et de **sodium**.

Selon le mécanisme mis en jeu, ils peuvent également accroître ou diminuer l'élimination d'autres électrolytes tels que le potassium et les ions H^+ .

Le but de leur utilisation est :

- * soit de **lutter contre une surcharge hydrosodée**,
- * soit parfois d'**entraîner une déplétion hydrosodée** : c'est le cas, par exemple, dans le schéma le plus classique du traitement antihypertenseur. La déplétion sodée va contribuer à la relaxation de la fibre musculaire vasculaire (cf. étiopathogénie dans les généralités).

1. LES DIFFÉRENTES CLASSES DE DIURÉTIQUES :

On distingue :

Les salidiurétiques : qui agissent essentiellement au niveau de l'anse de Henlé et du T.C.P. en provoquant une inhibition de la réabsorption du sodium, ils comprennent : les **thiazidiques et apparentés** et les **diurétiques de l'anse**.

Les diurétiques à action distale ou **diurétiques épargnant le potassium** qui bloquent les sites néphrotiques distaux des échanges cationiques (Na^+/K^+ , H^+).

2. LES DIURÉTIQUES THIAZIDIQUES ET APPARENTÉS :

Les thiazidiques sont des dérivés du benzène disulfamide, on en rapproche d'autres molécules dont le mécanisme d'action est identique.

2.1. PHARMACODYNAMIE :

a. Niveaux d'action :

Segment Cortical de Dilution (S.C.D.) : site d'action principal.

Tube contourné proximal : l'action y est peu intense. Mais il convient d'en tenir compte, car une grande quantité de sodium est réabsorbée à ce niveau.

Anse de Henlé : le gradient cortico-papillaire de concentration est conservé.

Tube distal : il n'existe pas d'action directe. Toutefois l'arrivée de quantités élevées de Na^+ dans la lumière du tube distal provoque un **hyperaldostérisme secondaire** qui accroît les échanges entre Na^+ d'une part et H^+ ou K^+ d'autre part. Ceci explique l'**hypokaliémie** et l'**alcalose** (cf. annexe).

b. Mécanisme d'action :

Ils inhibent la réabsorption du Na^+ et du Cl^- au niveau du tube proximal et surtout au niveau du S.C.D. Accessoirement ils inhibent l'anhydrase carbonique.

c. Conséquences :

Augmentation de la diurèse : mais cet effet tend à s'autolimiter suite à l'hypovolémie et à la diminution de la filtration glomérulaire.

Élimination accrue de Na^+ , Cl^- , K^+ et H^+ et diminution

de de l'élimination de l'acide urique et du calcium dans les urines.

Il en résulte une hypercalcémie et une hyperuricémie.

Tendance à l'hyperglycémie (l'hypokaliémie inhibe la rentrée du glucose dans les cellules périphériques) favorisant l'apparition d'un diabète sucré.

Augmentation modeste des lipides circulants.

Au total :

Diurèse accrue avec au niveau sanguin une hyponatrémie, une hypokaliémie, une alcalose hypochlorémique, une hypercalcémie, une hyperuricémie et une tendance à l'hyperglycémie.

Les thiazidiques présentent les caractéristiques suivantes :

- efficacité moyenne, mais durable ;
- perte d'efficacité en cas d'insuffisance rénale (clairance < 30 ml/min) ;
- tendance à négativer la clairance de l'eau libre (intérêt dans le diabète insipide)

2.2. PHARMACOCINETIQUE :

Assez rapidement résorbés par le tube digestif, ils commencent à agir au bout d'une heure après leur ingestion. La liaison aux protéines plasmatiques est plus ou moins importante selon les produits.

L'élimination est biliaire et surtout **urinaire**, sous forme active.

La durée d'action est de 12 à 24 heures ce qui permet une seule prise quotidienne.

2.3. FORMES PHARMACEUTIQUES :

a. Thiazidiques :

Chlorothiazide : Chlorothiazide®, Diurilix® comprimés à 500mg.

Hydrochlorothiazide, méthylclothiazide, altizide :

Existent dans plusieurs associations d'antihypertenseurs.

b. Apparentés non-Sulfamides :

Indapamide : Adex®, Diurex®, Fludex®.

2.4. EFFETS INDÉSIRABLES :

a. En rapport avec l'action diurétique :

Hyponatrémie : surtout en cas de restriction sodée associée.

Hypokaliémie, hypochlorémie et alcalose métabolique (qui augmentent l'élimination du produit et diminuent son action).

Hyperuricémie : surtout si le traitement est au long cours.

Hypercalcémie.

b. Sans rapport avec l'action diurétique :

Tendance diabétogène.

Accidents d'hypersensibilité (les thiazidiques sont des sulfamides) : éruptions cutanées, thrombopénie.

Toxicité hépatique : surtout avec l'acide tiénilique qui a été supprimé de la commercialisation.

2.5. INDICATIONS :

a. Œdèmes : en l'absence d'urgence, traitement symptomatique lors d'une insuffisance cardiaque ou d'une cirrhose du foie.

Pour les œdèmes d'origine rénale, on préfère les diurétiques de l'anse.

b. H.T.A. :

À court terme l'effet antihypertenseur est dû à une déplétion sanguine en Na^+ et à l'hypovolémie. Secondairement la volémie se stabilise, et l'effet antihypertenseur persiste. Ceci est en rapport avec la déplétion de la paroi vasculaire en sodium qui a pour conséquence une diminution de la réactivité vasculaire.

c. Diabète insipide :

Effet antidiurétique paradoxal s'expliquant par la baisse de la charge sodée associée à l'inhibition des mécanismes de dilution de l'urine.

d. Hypercalciurie idiopathique compliquée de lithiase calcique.

2.6. CONTRE INDICATIONS :

a. Relatives :

Goutte ou hyperuricémie.
Diabète sucré.
Hyponatrémie.
Hypokaliémie.

b. Absolues :

Insuffisance rénale : créatininémie $> 20 \text{ mg/l}$: les thiazidiques s'accumulent et sont inefficaces.
Insuffisance hépatique.
Intolérance aux sulfamides.
Dernier trimestre de la grossesse : risque de thrombocytopénie chez le nouveau-né.

2.7. PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Surveillance de la natrémie, de la kaliémie, de l'uricémie, de la glycémie et de la calcémie.
Adjonction systématique de sels de K^+ , ou association à un diurétique d'épargne potassique qui a en outre l'avantage de potentialiser l'activité diurétique.

3. LES DIURÉTIQUES DE L'ANSE :

Les diurétiques de l'anse (furosémide et acide étacrynique) agissent principalement par inhibition de la réabsorption du Na^+ et du Cl^- au niveau du segment ascendant de l'anse de Henlé. Ils produisent une **diurèse rapide et puissante** avec une excrétion importante de sodium, de chlore et à un degré moindre de K^+ et d'ions H^+ .

3.1. PHARMACODYNAMIE :

a. Effets rénaux :

a1. Niveaux d'action :

Branche ascendante de l'anse de Henlé : il y a inhibition de la réabsorption de Cl^- et de Na^+ , ce qui entraîne une abolition du gradient corticopapillaire de concentration des urines. C'est le mécanisme principal. (cf. annexe)

Filtration glomérulaire : ils entraînent une augmentation du flux plasmatique rénal par diminution des résistances vasculaires intrarénales.

Par autohistoradiographie, on a mis en évidence une redistribution du flux rénal au profit de la corticale avec pour conséquence une augmentation de la filtration glomérulaire.

Tube distal : la réabsorption de l'eau à ce niveau se fait grâce à l'A.D.H., mais aussi grâce au gradient de concen-

tration corticopapillaire. L'abolition de celui-ci entraîne donc une élimination accrue d'eau. La présence importante de Na^+ dans les urines à ce niveau accroît les échanges du Na^+ contre le K^+ et l'ion H^+ .

a2. Mécanisme de l'action rénale :

Il semble que les diurétiques de l'anse inhibent l'A.T.P. ase Na/K dépendante.

a3. Conséquences de l'action rénale :

Diurèse très augmentée avec élimination accrue de Cl^- et de Na^+ .

Hyponatrémie, hypochlorémie, hypokaliémie et alcalose. Hyperuricémie.

Augmentation accrue de la calciurie et de la magnésurie.

Au total :

Action diurétique avec tendance à avoir des urines iso-osmotiques du fait de l'abolition du gradient cortico-papillaire, quel que soit l'état d'hydratation du sujet au départ. Cette action est **puissante, rapide et augmente** proportionnellement aux doses.

Le seuil toxique est élevé, cependant l'action s'épuise si l'on ne compense pas les pertes liquidiennes.

b. Effets extrarénaux :

Réduction importante du volume extracellulaire avec **augmentation de la sécrétion des catécholamines et de la rénine**.

Réduction significative du volume sanguin pulmonaire qui apparaît dans les 15 minutes qui suivent l'administration du médicament avant que la modification de la diurèse n'affecte la volémie.

Diminution de la réactivité vasculaire : cet effet s'observe à long terme et résulte d'une action directe sur les parois artérielles diminuant leur perméabilité au sodium.

Effets métaboliques : la tolérance au glucose est altérée chez les malades traités par le furosémide au long cours. Il aurait une action glycoénergétique au niveau du foie. On invoque également une diminution de la sécrétion d'insuline et la déplétion en K^+ .

3.2. PHARMACOCINÉTIQUE :

Résorption digestive : bonne, expliquant l'action rapide au bout de 15 à 30 minutes.

Le délai d'action par voie intraveineuse est de 1 à 2 minutes.

La durée d'action est relativement brève : 3 heures après injection intraveineuse, 7 heures par voie orale. La forme retard permet une seule prise par jour.

Fixation aux protéines plasmatiques : importante.

Élimination : elle est rapide et se fait sous forme active dans les urines, par sécrétion tubulaire proximale permettant au médicament d'atteindre son site d'action sur le versant luminal de la branche ascendante de l'anse. L'élimination biliaire existe aussi et s'accroît en cas d'insuffisance rénale.

3.3. FORMES PHARMACEUTIQUES :

Furosémide : Lasilix®, Furosémide®, Ansémid®, Furolix®, Furoxem®.

- ampoules à 20 mg par voies I.M. ou I.V..
- comprimés à 40 mg.
- comprimés à 60 mg (Lasilix retard®).

L'acide étacrynique n'est pas commercialisé en Tunisie.

3.4. EFFETS INDÉSIRABLES :

a. Complications résultant d'indications abusives et discutables :

En particulier lors de l'emploi de ces médicaments comme traitement de l'obésité et des œdèmes cycliques idiopathiques : l'hyperaldostérisme secondaire engendré par la déplétion sodée va entraîner dès l'arrêt du traitement une reprise des œdèmes et une hypokaliémie (maladie des diurétiques).

b. Complications liées aux diurétiques de l'anse :

Risque d'alcalose hypokaliémique hypochlorémique : prévenue en augmentant les apports de K^+ ou en associant un diurétique épargneur de K^+ (triamtérène, amiloride, spironolactone. Cf. § 4).

Les risques de désordres hydroélectrolytiques sont beaucoup plus grands du fait de la puissance de ces médicaments.

Risque de déplétion sodée et d'hypovolémie en particulier au cours du traitement des insuffisances rénales aiguës et chroniques.

Troubles de l'audition par lésion de l'organe de Corti : exceptionnels avec la furosémide (plus fréquents avec l'acide étacrynique surtout en cas de fortes posologies chez les insuffisants rénaux).

Hyperuricémie.

Tendance diabétogène : le risque est moins important qu'avec les diurétiques thiazidiques.

c. Autres complications rares :

Accidents d'hypersensibilité.

Nausées, diarrhée.

Céphalées.

Pancréatite.

Anémie, leucopénie, thrombopénie : exceptionnelles.

3.5. INDICATIONS :

a. Utilisation à fortes doses :

On utilise les voies parentérales quand on veut réaliser une déplétion sodée **rapide et intense** lors de :

L'œdème aigu du poumon :

Le furosémide injecté par voie I.V. provoque à la fois une chute de la pression capillaire pulmonaire et une diurèse accrue. Le furosémide intraveineux, au même titre que la saignée et les dérivés nitrés, diminue la précharge.

L'H.T.A. Maligne.

Les insuffisances rénales **aiguës (I.R.A.)** :

Les diurétiques de l'anse utilisés à de **très fortes doses** ($> 1\text{g/jour}$ pour le furosémide), dès le début de l'insuffisance rénale permettront :

- de transformer les oligoanuries en insuffisance rénale à **diurèse conservée**, facilitant ainsi la réanimation,
- de diminuer la durée de l'anurie,
- de réduire surtout dans le cas d'insuffisance rénale aiguë d'origine fonctionnelle, la fréquence du recours à l'hémodialyse.

Mais ce traitement n'est actif que s'il y a une compensation rigoureuse des pertes hydroélectrolytiques liées au traitement et une correction préalable des troubles hémodynamiques contemporains de l'I.R.A., en particulier l'hypovolémie. Sinon, il se produit une déshydratation et une hypovolémie qui aggravent l'insuffisance rénale.

Les insuffisances rénales chroniques :

Ils en constituent un traitement d'appoint pour passer un cap difficile comme une poussée d'I.R.A. ou pour retarder l'hémodialyse chronique.

Les hypercalcémies aiguës :

L'effet est spectaculaire à condition de compenser les pertes hydrosodées (eau, Na^+ , K^+ , Mg^{++}). Cet usage est rare et réservé aux unités capables d'assurer une surveillance métabolique rapprochée.

b. Utilisation à faibles doses :

On les utilise surtout par voie orale (Lasilix® comprimés à 40 mg, Lasilix Retard® comprimés à 60 mg) dans le traitement :

Des œdèmes par rétention hydrosodée :

- insuffisance cardiaque,
- cirrhoses,
- syndrome néphrotique.

De l'H.T.A. :

Traitement au long cours par le furosémide (forme retard) avec peu de risque d'hypokaliémie.

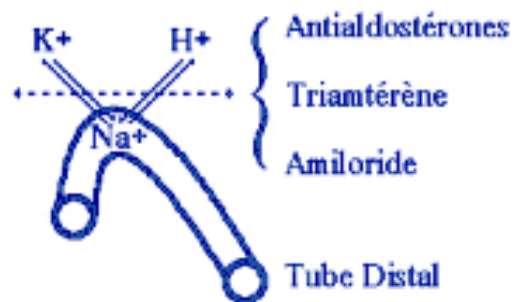
3.6. CONTRE INDICATIONS :

Déshydratation, Hypovolémie, Hypokaliémie, Alcalose, Diabète, Goutte.

Association avec un aminoside (potentialisation de la toxicité auditive).

4. LES DIURÉTIQUES ÉPARGNANT LE POTASSIUM :

Ces diurétiques agissent en bloquant les échanges cationiques au niveau du tube distal.



Ces échanges cationiques distaux sont contrôlés par le système rénine angiotensine aldostérone SRAA). L'aldostérone favorise la réabsorption du Na^+ en échange d'une fuite de K^+ (ou d'ions H^+). On distingue 2 sous-classes d'après le mécanisme d'action :

- Les **antialdostérone** (spironolactone),
- Les **pseudo-antialdostérone** (triamtérène, amiloride).

4.1. PHARMACODYNAMIE :

a. Les antialdostérone vrais :

De structure proche de l'aldostérone, ils agissent par antagonisme compétitif à celle-ci.

Ces diurétiques se lient aux récepteurs spécifiques à l'aldostérone des cellules tubulaires. Cette fixation bloque le mécanisme de synthèse des protéines à l'origine du transfert actif du sodium. Leurs actions **natriurétique et antikaliurétique** sont d'autant plus importantes qu'il existe un hyperaldostérisme.

Leur mécanisme d'action explique aussi le **temps de latence** lors du début et de l'arrêt du traitement.

Ces produits sont :

- La spironolactone (Aldactone®, Noractone®) : transformée au niveau du foie en produit actif : la canrénone. L'Aldactone® est administrée par voie orale (comprimés à 100 mg).
- Le canrénoate de potassium (Soludactone®) administré par voie parentérale.

b. Les Pseudo-antialdostérones :

Ces médicaments ont une action salidiurétique indépendante de l'aldostérone (ils restent actifs chez l'animal surrénalectomisé).

Ils bloquent les échanges distaux Na^+/K^+ , H^+ en diminuant la perméabilité membranaire au sodium (au niveau du tube contourné distal). Ainsi il n'y a pas de temps de latence au début et à l'arrêt du traitement. Ces produits sont l'amiloride et le triamtérène.

Les diurétiques d'épargne potassique ne sont qu'exceptionnellement utilisés de façon isolée : leur effet natriurétique est trop faible et les risques d'une hyperkaliémie trop graves.

Spironolactone, amiloride et triamtérène sont associés aux salidiurétiques :

Spironolactone + furosémide	Aldalix®
Spironolactone + altizide	Aldactazine®
Amiloride + hydrochlorothiazide	Amurétic®
Triamtérène + méthyclothiazide	Isobar®

4.2. EFFETS INDÉSIRABLES :

a. Liés à l'action diurétique :

Hyperkaliémie.

Déshydratation avec hémococoncentration.

Élévation modérée de l'Uricémie.

b. Liés à la nature du produit :

Gynécomastie chez l'homme, troubles des règles chez la femme lors de l'utilisation de la spironolactone.

Anémie mégalo-blastique avec le triamtérène qui a une faible action antifolique.

Somnolence.

4.3. CONTRE INDICATIONS :

a. Nouveau-né et prématuré en raison de l'immaturité hépatique pour la spironolactone.

b. L'insuffisance rénale. A cause du risque d'hyperkaliémie.

c. Troubles de la conduction : ils peuvent être aggravés par les perturbations de la kaliémie.

d. Certaines associations médicamenteuses telles que :

Association de 2 diurétiques épargnant le potassium.

Association au KCl ou au Lithium.

4.4. INDICATIONS :

a. Hyperaldostéronismes : primaire (traitement préopératoire du syndrome de Conn) ou secondaire.

b. Syndromes œdémateux avec déplétion potassique :

cirrhose, syndrome néphrotique, certaines insuffisances cardiaques.

c. Néphropathies :

Les tubulopathies avec perte de K^+ , en particulier syndrome de Liddle qui répond très bien au triamtérène.

d. Myopathie avec déplétion potassique (Myopathie, hypokaliémie familiale).

e. Iléus Paralytique par déplétion potassique.

f. H.T.A..

5. AUTRES DIURÉTIQUES :

L'anhydrase carbonique permet la réabsorption de bicarbonate de sodium contre l'élimination d'ion H^+ . Son inhibition va ainsi entraîner une **augmentation de la natriurèse** responsable à son tour de l'**augmentation de la kaliurèse** par stimulation des échanges distaux Na^+/K^+ . Cette inhibition intéresse également la formation de l'humeur aqueuse qui est riche en bicarbonates. Ainsi l'**acétazolamide** (Diamox®) peut être utilisé dans les rétentions hydrosodées, les œdèmes cérébraux post-traumatiques et le **glaucome**.

Cependant il est contre indiqué lors :

- d'insuffisance hépatique,
- d'insuffisance rénale,
- d'acidose métabolique.

ANNEXE : LES MECANISMES DE LA DIURESE

La connaissance des mécanismes physiologiques de la sécrétion urinaire est nécessaire à la compréhension du mécanisme d'action des diurétiques.

Cinq groupes de phénomènes participent à la sécrétion urinaire :

1. LA FILTRATION GLOMERULAIRE :

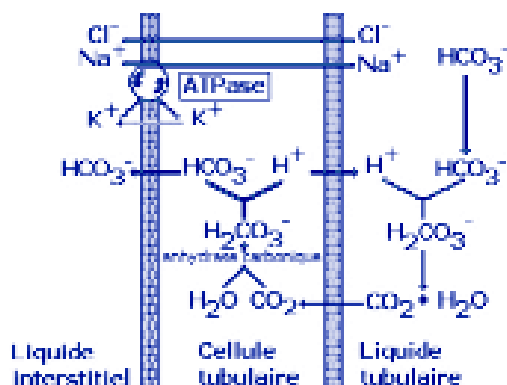
Elle est la conséquence de la pression s'exerçant sur la capsule de Bowman, membrane semi-perméable (cette pression est représentée par la différence entre la pression sanguine hydrostatique dans le glomérule et la pression oncotique des protéines du plasma).

La filtration glomérulaire fournit un ultrafiltrat du plasma dépourvu de grosses molécules protéiques : 180 litres de liquide glomérulaire sont produits chaque jour ; 99 % de l'eau sont réabsorbés dans les tubules.

2. LA REABSORPTION ET L'EXCRETION TUBULAIRES :

Elles modifient la composition de l'ultrafiltrat glomérulaire.

Le Tube Contourné Proximal (T.C.P.) réabsorbe par un processus de transport actif le **sodium** sous l'influence de l'ATPase sodium/potassium dépendante. Le sodium entraîne avec lui, les chlorures par suite du gradient électrique créé.



L'eau suit les ions grâce au gradient osmotique engendré par le mouvement des électrolytes.

Le potassium est entièrement réabsorbé.

Les bicarbonates sont réabsorbés par le mécanisme de l'anhydrase carbonique.

Dans la lumière tubulaire, les bicarbonates se transforment en gaz carbonique et en eau. Sous l'influence de l'anhydrase carbonique, dans la cellule tubulaire, il se forme de l'acide carbonique qui se dissocie en ions H⁺ et bicarbonate.

La molécule de bicarbonate est réabsorbée dans le sang et l'ion H⁺ contribue à l'acidification de l'ultrafiltrat urinaire.

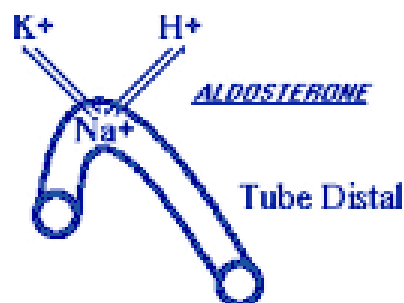
Dans le tube contourné proximal sont encore réabsorbés l'urée, le glucose, les acides biliaires et les ions phosphate.

Au niveau du T.C.P. : l'urine est **isotonique** au plasma ; une substance non réabsorbée par le T.C.P., comme le Mannitol entraîne une polyurie osmotique.

Dans le Tube Contourné Distal (T.C.D.) s'effectue la réabsorption du sodium couplée à l'excrétion des ions H⁺ et K⁺.

L'échange entre le sodium et le potassium est réglé par

l'aldostérone qui favorise la réabsorption du sodium en échange du potassium et des protons.



3. L'ACIDIFICATION DE L'URINE :

Elle s'effectue dans le T.C.D.. Le phénomène essentiel est l'excrétion de

l'ion H⁺ et son échange avec un ion Na⁺. L'ion H⁺ lui-même provient de la dissociation de l'acide carbonique produit par l'action de l'anhydrase carbonique sur le gaz carbonique et l'eau. Le chlorure de sodium fournit le Cl⁻ qui se combine à l'ion H⁺ pour donner l'acide chlorhydrique.

L'ammoniaque provenant de l'hydrolyse de la glutamine neutralise l'acide chlorhydrique.

4. LA CONCENTRATION DE L'URINE :

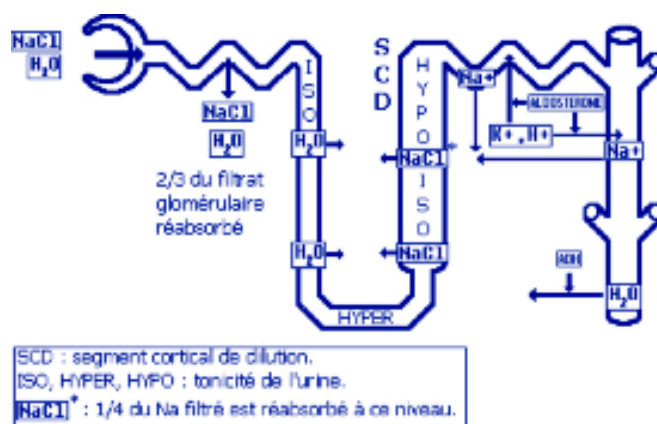
Elle s'effectue dans un système complexe comprenant l'anse de Henlé, le tissu interstitiel, le tubule distal, le tube collecteur et les vaisseaux sanguins. Ce système fonctionne selon un mécanisme de multiplication de concentration à contre-courant qui crée un **gradient osmotique corticopapillaire**.

Dans la branche descendante de l'anse de Henlé, l'eau est simplement réabsorbée et l'urine devient hypertonique, le maximum de pression osmotique est atteint au niveau de la boucle.

Au cours de la traversée de la branche montante de l'anse de Henlé, le liquide tubulaire redevient progressivement iso-osmotique.

5. DILUTION :

Dans la partie la plus distale de la branche ascendante de l'anse de Henlé, le tubule reste imperméable à l'eau et seul le sodium est réabsorbé : l'urine devient hypotonique et crée le gradient osmotique cortico-papillaire. La partie haute de la branche ascendante de l'anse de Henlé et le début du tube distal sont appelés : **segment cortical de dilution**. Dans les tubes collecteurs, l'eau est attirée par l'hypertonie interstitielle. La perméabilité à l'eau des tubes collecteurs est variable et est sous la dépendance de l'hormone antidiurétique (A.D.H.).



1. INTRODUCTION :

La famille des bêtabloquants (ou inhibiteurs bêta-adrénergiques) représente une des grandes découvertes thérapeutiques des années 70. En plus de l'angine de poitrine et de l'hypertension artérielle où elle joue un rôle de premier plan, leurs indications se sont étendues non seulement en cardiologie (troubles du rythme, cardiomyopathies), mais aussi dans d'autres domaines (glaucome, migraine, tremblement essentiel...).

Ces produits sont des antagonistes **compétitifs** (par analogie structurale) et **spécifiques** de la stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques. Ainsi ils s'opposent à l'action cardiaque de l'isoprénaline ou de la stimulation sympathique, mais pas à celles des digitaliques, du chlorure de calcium ou du glucagon, ce qui est d'un grand intérêt pratique lors des accidents de dépression de l'inotropisme cardiaque.

Dans le cadre de la classification des récepteurs en alpha et bêta (Ahlquist et Lands : cf. Pharmacologie du système nerveux autonome), certains points doivent être précisés :

- il existe au niveau de chaque organe des récepteurs des 2 types bêta1 et bêta2 avec prédominance de l'un des deux ;
- la sélectivité bêta1 ou bêta2 est relative et s'atténue avec l'augmentation des doses ;
- certains bêtabloquants possèdent un certain degré d'activité agoniste (activité sympathomimétique intrinsèque : A.S.I.).

2. PHARMACODYNAMIE :

2.1. POUVOIR BETA-ADRENOLYTIQUE :

C'est la seule propriété commune à tous les bêtabloquants. Elle se manifeste par l'abolition des effets bêta des catécholamines et par la réduction des réactions d'adaptation de l'organisme à l'effort, au stress...

L'intensité de ce pouvoir bêtabloquant est variable en fonction des produits. Ainsi, **si le propranolol est pris comme référence (et égal à 1)**, nous avons :

pindolol	Visken®	6 à 20
aténolol	Ténormine®, Hypoten®, Vascoten®	1
acébutolol	Sectral®, Cébutolol®, Cébutral®	0,3
nadolol	Corgard®	1
bétaxolol	Kerlone®	4
métoprolol	Lopressor®, Vasocardin®	1

Ces différences n'ont pas d'importance pratique, car les quantités de principes actifs par comprimé ont été choisies de telle manière qu'on obtienne, à peu de chose près, le même pouvoir bêta-adrénergolytique.

Les principales actions vont se situer au niveau du système cardio-vasculaire et rénine angiotensine aldostérone, des bronches, de certains métabolismes et de l'œil.

a. Système cardio-vasculaire :

Il y a une **réduction de la fréquence cardiaque** au repos et surtout à l'effort moins marquée pour les produits

ayant une A.S.I.. Elle est accompagnée d'une faible diminution de la force contractile (I-). Ainsi le **débit cardiaque** (Dc) sera diminué essentiellement par la réduction de la fréquence.

Pression Artérielle :

- dans un premier temps (en aigu), la P.A. varie peu, car la baisse du débit cardiaque est compensée par une augmentation réflexe des résistances périphériques ;
- dans un deuxième temps (en chronique), la P.A. s'abaisse progressivement. Ceci est dû au fait que le débit cardiaque reste abaissé et que les résistances tendent à revenir à un niveau d'origine.

En cas d'A.S.I., il y a en plus un abaissement des résistances périphériques (effet Bêta2 vasculaire) majorant la diminution de la P.A.

Débit coronarien :

Il y a une tendance à la baisse du débit coronarien. Cette baisse est secondaire à la diminution du travail cardiaque (par autorégulation métabolique) et à la vasoconstriction légère des coronaires (le système alpha vasoconstricteur se met plus en évidence puisque le système bêta est bloqué).

Heureusement cette baisse est, en partie, compensée par deux facteurs :

- meilleure perfusion des coronaires due à l'allongement du temps de remplissage diastolique, conséquence de la bradycardie.
- redistribution du sang coronaire en faveur de l'endocarde.

Effet dromotrope négatif :

Les bêtabloquants ralentissent la fréquence sinusale et dépriment la conduction auriculo-ventriculaire.

Au total : en ce qui concerne l'action sur le système cardio-vasculaire il faut retenir la bradycardie, l'abaissement de la P.A., deux facteurs tendant à diminuer le travail cardiaque. Ainsi, pour une demande en O₂ fortement réduite et avec des apports peu diminués et surtout mieux répartis, le cœur travaille dans des conditions d'oxygénation nettement améliorées.

b. Système rénine angiotensine aldostérone (S.R.A.A.) :

Les bêtabloquants diminuent l'activité du S.R.A.A., la sécrétion de rénine étant sous la dépendance du système bêta. Il en résulte un abaissement de la P.A., secondaire à la diminution d'angiotensine II et à la diminution de la rétention hydrosodée due à l'aldostérone.

c. Bronchoconstriction:

Le blocage des récepteurs bêta bronchiques entraîne une bronchoconstriction. Du fait de la prédominance des récepteurs bêta2 sur les bêta1 (70 % et 30 %), les accidents de bronchospasme sont moins fréquents avec les bêtabloquants « cardiosélectifs », spécifiques des récepteurs Bêta1, mais restent toujours possibles.

d. Métabolismes :

Tendance à l'**hypoglycémie** par réduction de la glycogénolyse hépatique et inhibition de la sécrétion de glucagon. Il y a de plus « masquage » des signes sympathiques de l'hypoglycémie.

Augmentation du cholestérol total et réduction du HDL-cholestérol qui seraient moins évidentes avec les bêta-bloquants à A.S.I.

e. Œil :

La tension intraoculaire est réduite par certains bêta-bloquants utilisés ainsi dans le traitement du glaucome. Il y aurait une diminution des sécrétions.

2.2. BETA-BLOQUANTS « CARDIOSELECTIFS » :

Bêtabloquants cardiosélectifs	
l'acébutolol	Sectral®
l'aténolol	Ténormine®
le métoprolol	Lopressor®
le bétaxolol	Kerlone®

Certains bêta-bloquants agissent de façon sélective sur les récepteurs bêta1 adrénergiques et ne bloquent ainsi, que les récepteurs cardiaques (d'où le qualificatif « cardiosélectif ») et de l'appareil juxtaglomérulaire. Cette sélectivité n'est jamais absolue et à fortes doses les récepteurs Bêta2 sont aussi bloqués.

2.3. EFFET SYMPATHOMIMÉTIQUE INTRINSÈQUE :

Paradoxalement, certains bêta-bloquants (surtout le pindolol et un peu l'acébutolol) exercent un effet partiel agoniste bêtamimétique, expliqué par l'analogie structurale entre les bêta-bloquants et les catécholamines.

Sur le plan clinique, cela se traduit par une atténuation de l'action de blocage adrénergique et donc une atténuation des effets néfastes qui en découlent surtout chez les artéritiques et les asthmatiques (on observe une diminution des résistances totales et une bronchoconstriction plutôt modérée).

2.4. AUTRES EFFETS :

Certains produits ont en plus de l'effet bêtabloquant d'autres effets :

- Labétalol (Trandate®) : effet alpha-bloquant, ce qui majore l'activité antihypertensive.
- Bucindolol : action vasodilatatrice par action directe sur la fibre musculaire lisse.

Propriétés pharmacodynamiques des bêtabloquants.

	Effet Bêta adréno-lytique	Sélectivité Bêta1	ESI	Autre effet
Aténolol	+	+		
Acébutolol	+	+	+	
Bétaxolol	+	+		
Bucindolol	+		+	Vasodilatation musculotrope
Métoprolol	+	+		
Nadolol	+			
Pindolol	+		+	
Propranolol	+			
Timolol	+			
Labétalol	+			alphanbloquant

3. PHARMACOCINETIQUE :

La pharmacocinétique des bêtabloquants varie en fonction des produits et des individus. Ceci est lié au phénomène de premier passage hépatique qui lui-même dépend de la lipophilie de chaque substance et du métabolisme individuel.

Biodisponibilité des bêtabloquants		
propranolol	Avlocardyl®	30 %
aténolol	Ténormine®	50 %
métoprolol	Lopressor®	50 %
acébutolol	Sectral®	40 %
pindolol	Visken®	87 %

Ainsi la **biodisponibilité** des produits pris par voie orale est variable. La résorption digestive est bonne (70 - 95 %) pour la majorité des produits mis à part l'acébutolol et l'aténolol, et le Tmax se situe entre 30 et 180 min.

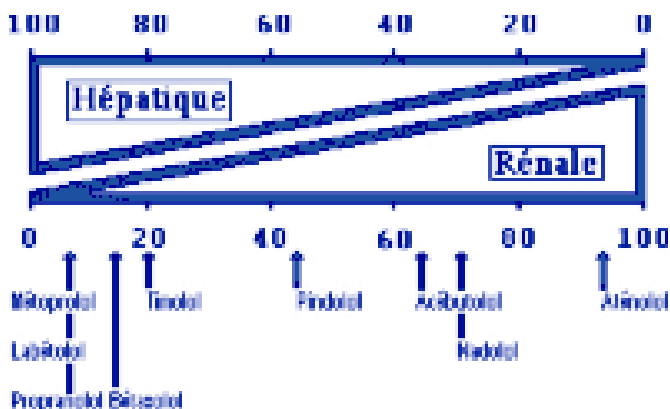
La liaison aux protéines est aussi variable.

Ce sont les bêtabloquants lipophiles qui passent le mieux la barrière hématoencéphalique.

Par ailleurs les bêtabloquants passent la barrière fœto-placentaire et dans le lait maternel.

Les bêtabloquants les plus liposolubles (propranolol, métoprolol) sont complètement métabolisés par le foie et ont des demi-vies courtes alors que les bêtabloquants hydrosolubles (aténolol, acébutolol...) sont éliminés à 70 % ou plus par le rein sous forme intacte et ont des demi-vies plus longues.

Clearance des bêtabloquants (d'après Kiechel)



Pour les produits lipophiles, le phénomène de 1er passage est important et la biodisponibilité de ces produits est généralement faible surtout aux doses peu élevées (propranolol). La variabilité individuelle du métabolisme hépatique rend pour ces produits lipophiles les taux sanguins absolument imprévisibles (variant de 3 à 20 fois). Ces différences dans le métabolisme et l'élimination amènent à choisir le bêtabloquant le mieux adapté lors d'atteinte hépatique ou rénale.

4. LES INDICATIONS :

4.1. L'ANGOR D'EFFORT :

La diminution de la consommation d'oxygène, la redistribution de la perfusion coronaire en faveur de l'endocarde, la protection contre la stimulation sympathique (en particulier les catécholamines) indiquent les bêtabloquants dans l'angor d'effort.

Le critère d'efficacité clinique est une réduction de la fréquence cardiaque à 60 batt./min.

4.2. L'H.T.A. :

Les mécanismes qui sous-tendent l'action antihypertensive sont essentiellement :

- **hémodynamique** : par réduction du débit cardiaque,
- hormonal : par action sur le S.R.A.A..

Deux autres théories ont également été évoquées :

- **une action centrale** : qui ne peut s'expliquer qu'avec les bêtabloquants lipophiles capables de traverser la barrière hématoencéphalique.
- **un blocage des récepteurs bêta présynaptiques** : ceux-ci inhibent la libération d'adrénaline par les neurones du système sympathique et réduisent ainsi la stimulation des récepteurs alpha postsynaptiques.

Un tiers des patients peuvent avoir une P.A. normalisée en monothérapie.

4.3. ARYTHMIES ADRÉNERGIQUES :

Ce sont les arythmies liées à une augmentation du tonus adrénergique :

Tachycardies sinuses essentielles.

Tachycardies sinuses des hyperthyroïdies. En effet les bêtabloquants sont utilisés dans les thyrotoxicoses, car ils agissent sur la tachycardie, les palpitations, mais aussi sur le tremblement et la nervosité et diminuent également la vascularisation de la glande thyroïde.

4.4. LES CARDIOMYOPATHIES OBSTRUCTIVES :

L'obstacle est constitué par une zone musculaire hypertrophique septale riche en fibres sympathiques. Le propranolol est utilisé à la dose de 400 à 600 mg/j (8 à 12 cp/j) pour réduire l'hypertonie musculaire à l'origine de l'obstacle fonctionnel.

4.5. L'INSUFFISANCE CARDIAQUE :

Il a été démontré que certains bêtabloquants (carvédilol, bisoprolol [Soprol®], métoprolol) associés aux autres thérapeutiques de l'insuffisance cardiaque (stade II et III de la classification NYHA) pouvaient réduire la mortalité des patients de 30 %. Cet effet a été expliqué par la probable protection du cœur contre l'excès de stimulation adrénergique qui caractérise l'insuffisance cardiaque. Les bêtabloquants protégeraient contre les effets délétères des catécholamines et notamment le risque de décès par arythmies graves.

4.6. CIRRHOSE AVEC HYPERTENSION PORTALE :

La réduction de la pression du système porte est consécutive à la réduction du débit cardiaque. Certaines études ont montré que cette réduction peut diminuer le nombre de récurrences hémorragiques.

4.7. PRÉVENTION DE LA MIGRAINE :

La prophylaxie de la crise migraineuse peut être réalisée par le propranolol (2 à 6 cp/j) avec une amélioration remarquable dans la fréquence et l'intensité des crises dans un tiers des cas. On peut également utiliser le timolol, l'aténolol, le métoprolol et le nadolol. Ceci peut être expliqué par l'effet bêta2 bloquant qui augmente la tonicité des vaisseaux extra-crâniens.

4.8. TREMBLEMENT ESSENTIEL :

Par blocage des récepteurs périphériques bêta2 périphériques. À utiliser uniquement dans les formes invalidantes.

4.9. GLAUCOME A ANGLE OUVERT :

Timolol (Timoptol®) en 1 à 2 instillations/j vu sa longue durée d'action. Il faut néanmoins tenir compte de la possibilité de son passage systémique.

4.10. MANIFESTATIONS CARDIAQUES FONCTIONNELLES DES ÉTATS ANXIEUX :

Palpitations. Tachycardies sinuses.

5. LES EFFETS INDÉSIRABLES :

5.1. LIÉS AU BLOCAGE DES RÉCEPTEURS BETA ADRÉNERGIQUES :

a. Effets directs :

Fatigue.

Bradycardie excessive.

Bloc auriculo-ventriculaire.

Majoration de l'**hypoglycémie** chez les diabétiques insulinodépendants. Augmentation des triglycérides.

Effet rebond en cas d'arrêt brutal du traitement.

Il s'agit du phénomène dit de « up regulation ». En effet lorsqu'on bloque un type de récepteurs, pour compenser ce blocage, les cellules se mettent à synthétiser davantage de récepteurs du même type. Ainsi à l'arrêt de l'administration du médicament bloquant, le médiateur physiologique va trouver davantage de sites à stimuler que normalement.

Ainsi concernant les bêtabloquants, leur arrêt brutal va laisser disponibles pour les catécholamines un nombre très élevé de récepteurs bêta dont la stimulation entraînera notamment une augmentation exagérée du travail cardiaque.

b. Effets indirects :

Liés au démasquage de l'activité des récepteurs alpha ou des récepteurs muscariniques :

Bronchoconstriction.

Syndrome de Raynaud.

Aggravation d'un angor spastique (de Prinzmetal).

5.2. ÉTIOLOGIE MAL DÉTERMINÉE :

a. Effets sur le système nerveux central : Cauchemars ; insomnies ; sédation.

b. Prise de poids.

6. LES CONTRE-INDICATIONS :

6.1. ABSOLUES :

Insuffisance cardiaque décompensée **non contrôlée** à cause de l'effet inotrope négatif.

Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire sauf si le sujet est porteur d'un pacemaker.

Syndrome de Raynaud, artérite.

Angor de Prinzmetal.

Dépression.

6.2. RELATIVES :

On pourrait utiliser chez l'asthmatique les bêta1-bloquants dits cardiosélectifs. Mais il faut rester très prudent (faire des épreuves fonctionnelles).

Diabète insulinodépendant : renforcer la surveillance (masquage des signes de l'hypoglycémie).

1. DÉFINITION ET RAPPEL :

On les appelle également : **antagonistes calciques et inhibiteurs du flux calcique**.

Il y a différentes substances : le vérapamil, le diltiazem et les dihydropyridines, dont la nifédipine, la nicardipine, l'amlodipine, l'isradipine, la félodipine, la lacidipine, la lercanidipine, la nitrendipine, la nimodipine.

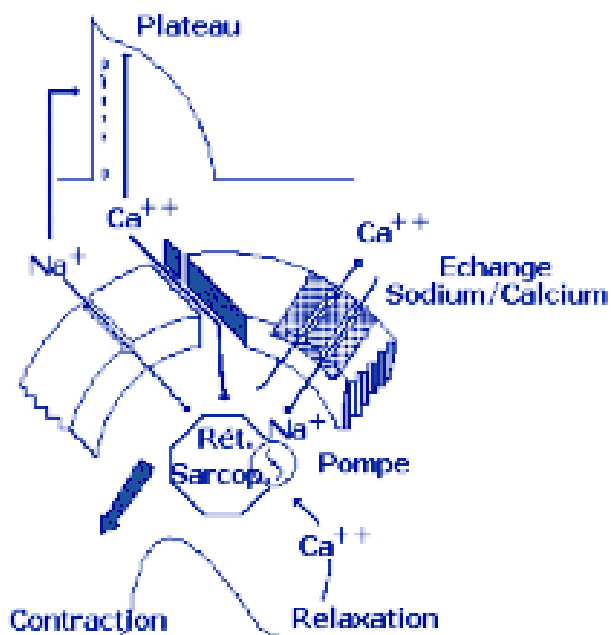
Ce sont des substances qui inhibent sélectivement la pénétration et réduisent la disponibilité intracellulaire du calcium.

Le rôle du Ca^{++} est tout à fait fondamental pour le couplage excitation-contraction à tous les niveaux (cœur, fibre musculaire lisse vasculaire... etc.).

Dans la cellule myocardique, l'activité électrique est liée à la mise en jeu de mouvements ioniques transmembranaires.

Le Ca^{++} a un rôle de régulateur en activant l'ATPase myofibrillaire qui fournit l'énergie à la formation d'actomyosine.

L'entrée du Ca^{++} dans la cellule par le canal sodo-calcique lent se fait lors de la phase 2 du potentiel d'action. La quantité de Ca^{++} qui pénètre dans la cellule est relativement faible, mais elle entraîne la libération de quantités supplémentaires de Ca^{++} des citernes de stockage du réticulum sarcoplasmique ce qui élève la concentration intracellulaire en Ca^{++} libre à un niveau suffisant pour activer l'appareil contractile.



En se fixant sur la troponine, le Ca^{++} provoque un changement de sa configuration spatiale, ce qui lève l'action inhibitrice de la tropomyosine et permet la formation d'actomyosine donc la contraction par glissement des filaments d'actine sur les filaments de myosine.

Couplage excitation-contraction : L'entrée de calcium au travers du canal lent, maximale lors du plateau du potentiel d'action va promouvoir la sortie d'une quantité importante de calcium ionisé hors du réticulum sarcoplasmique (effet d'amplification du signal) et entraîner la contraction myocardique. Le repompage du calcium

par le réticulum sarcoplasmique entraîne la relaxation myocardique. La régulation de la concentration calcique intracellulaire fait intervenir des pompes d'extrusion (non figurées ici) et le dispositif d'échange sodium/calcium (d'après : Dupuis).

Au niveau de la fibre musculaire lisse vasculaire, bien qu'il n'existe ni troponine ni tropomyosine, le Ca^{++} est tout aussi indispensable aux phénomènes contractiles et donc au tonus vasomoteur qui est modulé de façon permanente par la pénétration intracellulaire du calcium et par le taux de Ca^{++} libre dans la cellule.

Par ailleurs en freinant l'entrée de calcium au niveau du nœud sinusal et du nœud auriculo-ventriculaire, les inhibiteurs calciques entraînent des effets chronotrope et dromotrope négatifs.

2. PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES CARDIO-VASCULAIRES :

En agissant sur l'entrée du Ca^{++} dans la cellule, les inhibiteurs calciques ont 2 points d'impact privilégiés : les vaisseaux et le myocarde. Les dihydropyridines ont une plus grande vasosélectivité que le vérapamil et le diltiazem.

2.1. AU NIVEAU DES VAISSEAUX :

L'inhibition du couplage excitation-contraction provoque une vasodilatation par relaxation des fibres musculaires lisses vasculaires.

a. Vaisseaux coronaires :

La relaxation de la fibre musculaire lisse provoquée par les antagonistes calciques se traduit par une vasodilatation et une augmentation du débit coronaire et en cas de spasme, par une levée de ce dernier (effet spasmolytique).

b. Circulation systémique :

L'effet vasodilatateur se traduit par une diminution des résistances périphériques (notamment artérielles) et de la pression artérielle.

L'effet hypotenseur se développe pour des doses qui varient d'une substance à l'autre et est dose-dépendant. Par ailleurs, l'intensité de l'effet hypotenseur sera d'autant plus importante que le niveau tensionnel initial était plus élevé.

Cet effet vasodilatateur artériel périphérique a trois conséquences directes :

- un effet antihypertenseur dose-dépendant ;
- une diminution de la post-charge qui permet de réduire la résistance à l'éjection ventriculaire et d'augmenter le volume d'éjection systolique ;
- une diminution du travail cardiaque avec réduction de la MVO_2 du myocarde ce qui contribuera avec l'amélioration des apports en oxygène, à rétablir un équilibre plus favorable entre l'offre et la demande en oxygène du cœur. Ceci se traduit chez l'homme par la diminution de la fréquence des crises d'angor et la tolérance accrue aux épreuves d'effort.

2.2. AU NIVEAU DU MYOCARDE :

a. Fonction inotrope :

En agissant sur le couplage excitation-contraction, les inhibiteurs calciques exercent tous in vitro un effet intrinsèque (**direct**) inotrope négatif.

Mais en fait l'action des inhibiteurs calciques sur la fonction inotrope est la résultante de leur effet inotrope négatif intrinsèque et de l'effet inotrope positif engendré de manière réflexe par l'hypotension artérielle induite par ces substances. Cet effet réflexe a pour origine essentielle une activation du système sympathique adrénér- gique suite à la chute de la P.A.

La résultante globale des deux effets inotropes contradic- toires varie d'une substance à une autre et est condition- née par les indices de performance ventriculaire gauche.

b. Fonction chronotrope :

Comme pour la fonction inotrope les effets des inhibiteurs calciques sur la fréquence cardiaque sont la résultante de 2 actions opposées l'effet intrinsèque chronotrope négatif par diminution de la pente de la dépolarisation diastolique lente et d'autre part l'effet chronotrope positif du au réflexe sympathique secondaire à la baisse de la pression artérielle.

2.3. CONSÉQUENCES HÉMODYNAMIQUES ET MYOCARDIQUES :

a. Sur le plan hémodynamique :

Par leur effet relaxant musculaire artériel, tous les in- hibiteurs calciques diminuent la résistance périphérique totale, la P.A. moyenne et par conséquent la postcharge. Les effets sur le cœur sont variables :

Schématiquement :

C+ et I+ pour la nifédipine, la nicardipine, et les dihydropyridines en général.

C- et I- pour le vérapamil.

C et I peu modifiés pour le diltiazem.

Mais, quel que soit le produit, on observe une augmenta- tion du débit cardiaque, une baisse du travail cardiaque essentiellement par facilitation de l'éjection ventriculaire et une diminution de la MVO_2 .

b. Conséquences au sein du myocarde :

Au niveau du myocarde sain, les inhibiteurs calciques aug- mentent dans de larges pro- portions les débits sanguins régionaux sous-endocar- diques et sous-épicardi- ques, mais cette augmentation est homogène au niveau des 2 couches.

Cet effet favorable sur les zones ischémiques est expli- qué par 3 facteurs :

Un phénomène de redistri- bution du sang coronaire fa- vorable au sous-endocar- de dont la perfusion s'accroît plus que celle du sous-épi- carde.

Une augmentation de la per- fusion collatérale.

Une action directe sur le mé- tabolisme énergétique de la cellule ischémique.

2.4. EFFETS SUR L'AUTOMATICITÉ ET LA CONDUCTION :

a. Automaticité :

Les inhibiteurs calciques diminuent la pente de la dépolarisation diastolique lente des cellules automatiques et par conséquent contribuent à réduire l'automaticité du nœud sinusal.

À doses égales le vérapamil et la nifédipine ont le même effet chronotrope négatif, mais compte tenu de leurs posologies respectives chez l'homme, la nifédipine est intrinsèquement moins bradycardisante. De plus l'acti- vation sympathique qu'elle engendre fait qu'en définitive c'est un effet chronotrope positif qui se développe sous son influence.

b. Conduction auriculo-ventriculaire (C.A.V.) :

Le blocage du canal calcique lent ralentit la conduction auriculo-ventriculaire. Cependant tous les inhibiteurs calciques n'exercent pas cette propriété avec la même intensité.

Chez l'homme la nifédipine ne paraît pas affecter la conduction auriculo-ventriculaire probablement en rai- son de la stimulation sympathique réflexe induite par elle.

Le vérapamil déprime intensément cette conduction alors que le diltiazem ne le fait que modérément.

Cet effet dépresseur puissant de la C.A.V. du vérapamil limite son emploi comme antiangineux et au contraire est mis à profit dans le traitement de certains troubles du rythme comme la tachycardie supraventriculaire.

Tableau 1 : effets cardiaques directs et indirects des inhibiteurs calciques

	Dihydropyridines			
	Vérapamil	Diltiazem	Nifédipine	Nicardipine
Effets cardiaques directs : I, C, D	-	-	-	-
Vasodilatation artérielle	+	++	+++	+++
Réflexe sympathique : I+, C+, D+	faible	modéré	important	important

Tableau 2 : effets hémodynamiques et coronariens des inhibiteurs calciques.

dp/dt : indice de performance du ventricule gauche, MVO_2 : consommation d'oxygène, s : significatif, ns : non significatif.

	Dihydropyridines			
	Vérapamil	Diltiazem	Nifédipine	Nicardipine
Résistances périphériques	↘	↘↘	↘↘↘	↘↘↘
Pression artérielle moyenne	↘	↘↘	↘↘↘	↘↘↘
dP/dt max	↘ _s	conservé	↗ _{ns}	↗ _{ns}
Travail cardiaque	↘	↘	↘	↘
MVO_2	↘	↘	↘	↘
Débit coronaire	↗	↗	↗	↗

3. CARACTÉRISTIQUES PHARMACOCINÉTIQUES DES INHIBITEURS CALCIFIQUES :

	Vérapamil Isoptine®	Diltiazem Tildiem®	Nifédipine Adalate®	Nicardipine Loxen®	Amlodipine Amlor®
Résorption digestive	92 % Rapide	Bonne Rapide	90 % après prise orale	Bonne Rapide	Bonne
Pic plasmatique après prise orale	30 à 45 min	2 à 4 h	1 h environ	30 à 60 min	6 à 12 heures
Fixation protéique	90 %	86 %	90 %	98 %	97,5 %
First-pass hépatique	+++		+++		
Biodisponibilité	10 à 22 %	25 à 73 %	35 à 55 %		64 à 80 %
Distribution	Excellente	Excellente	Excellente	Excellente	
Elimination					
Urines :	70 à 90 %	surtout	70 à 80 %	30 %	
Selles :	8 à 20 %			70 %	

Des formes à libération prolongée ont été conçues pour éviter un effet hypotenseur trop rapide (cf. pic plasmatique) source des effets indésirables dus au réflexe sympathique engendré par cette hypotension. Concernant les dihydropyridines de 3e ou de 4e génération comme l'amlodipine ou la lacidipine, leur demi-vie plasmatique ou tissulaire plus longue permet un effet plus uniforme.

4. INDICATIONS :

4.1. L'INSUFFISANCE CORONAIRE :

C'est l'indication principale des antagonistes calciques, justifiée par le fait que ces substances améliorent l'oxygénation du myocarde en diminuant les besoins en O₂ et en augmentant les apports.

a. L'angor de Prinzmetal :

Le mécanisme de cet angor qui repose sur l'existence d'un spasme coronarien, fait que les inhibiteurs calciques y sont tout particulièrement indiqués. Les résultats obtenus jusqu'à présent avec le diltiazem, la nifédipine et le vérapamil sont excellents. Ces substances permettant la levée du spasme spontané ou provoqué lors de la coronarographie.

b. L'angor spontané :

Ce type d'angor est lui aussi dû à une diminution des apports ce qui justifie l'indication des inhibiteurs calciques qui vont rétablir un équilibre plus favorable entre apports et besoins en oxygène au sein du myocarde, en diminuant les besoins grâce à leurs effets sur la postcharge.

c. L'angor d'effort :

Pour ce type d'angor, il s'agit d'une augmentation de la demande en oxygène non satisfaite à cause des lésions anatomiques fixées. Dans cette situation les inhibiteurs calciques agissent essentiellement en diminuant les besoins par leur effet sur la postcharge.

Dans l'insuffisance coronarienne, les posologies par voie orale sont :

Vérapamil:	40 - 120 mg	3 fois/j
Diltiazem:	30 - 100 mg	3 à 4 fois/j
Nifédipine:	10 - 20 mg	3 à 4 fois/j
Amlodipine :	5 - 10 mg	1 fois/j

4.2. L'INSUFFISANCE CARDIAQUE :

Les inhibiteurs calciques ne sont pas recommandés dans l'insuffisance cardiaque due à une dysfonction systolique. Certaines dihydropyridines comme l'amlodipine peuvent être considérées comme un traitement adjuvant de l'angor ou de l'H.T.A., concomitants.

Le vérapamil est contre indiqué en raison de son effet **inotrope global négatif**.

4.3. LES TROUBLES DU RYTHME :

Seul le vérapamil est utilisé en rythmologie. Il réduit la fréquence ventriculaire en cas de troubles du rythme auriculaire, mais il est surtout très efficace dans les tachycardies supraventriculaires.

Dans cette indication il est administré par voie I.V. à raison de 10 mg en 2 à 4 min.

Pendant l'injection on doit surveiller de très près l'E.C.G. et la T.A. toutes les minutes.

4.4. LA CARDIOMYOPATHIE OBSTRUCTIVE :

Sans doute en raison de son effet inotrope négatif, le vérapamil paraît efficace au même titre que les inhibiteurs bêta-adrénergiques et semble pouvoir être utilisé avec succès dans ce type d'indication à la posologie de 480 mg/j par voie orale.

4.5. L'H.T.A. :

L'effet vasodilatateur important de la nifédipine et de la nicardipine est mis à profit dans le traitement de l'H.T.A.. Il se traduit par une diminution de la résistance périphérique globale qui ne s'accompagne pas d'une augmentation significative de l'activité rénine plasmatique.

La nifédipine est efficace dès la dose de 10 mg par voie orale, mais elle a une durée d'action brève.

Son utilisation par voie sublinguale dans le traitement de l'urgence hypertensive n'est plus recommandée du fait de l'observation de décompensation cardiaque chez des patients particulièrement sensibles à une chute brutale du retour veineux.

5. EFFETS INDÉSIRABLES :

Après administration prolongée par voie orale, les effets indésirables les plus fréquemment observés (céphalées, vertiges, flush, palpitations, hypotension) avec ces produits, et qui sont en rapport avec leur action vasodilatatrice, n'ont conduit à des arrêts de traitement que chez 2 % des patients.

Les autres incidents décrits sont :

- des œdèmes malléolaires dose-dépendants, surtout nets avec les dihydropyridines,
- et des troubles digestifs rares à type de gastralgies ; la constipation est observée (effet sur les fibres lisses intestinales) avec le vérapamil et avec une moindre fréquence avec le diltiazem.

6. LES CONTRES INDICATIONS ET LES PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Le vérapamil en raison de ses effets I- et C- est contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque ou de choc cardiogénique et de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire.

Une certaine prudence est nécessaire en cas d'hypotension orthostatique préexistante.

L'innocuité de ces substances sur le développement embryonnaire n'a pas été formellement démontrée.

En cas d'angor de Prinzmetal, le traitement anticalcique ne devra jamais être stoppé brutalement en raison du risque immédiat d'infarctus du myocarde.

7. PRODUITS COMMERCIALISÉS :

DCI	Nom commercial
Amlodipine	Amlor®, Amlodis®, Lowrac®, Lowvasc®
Diltiazem	Tildiem®, Mono-tildiem®, Bi-tildiem®, Altiazem®, Dipen®
Isradipine	Icaz®
Lacidipine	Caldine®, Lacipil®
Lercanidipine	Zanidip®
Nicardipine	Loxen®, Vasodin®
Nifédipine	Adalate®, Nifédicor®, Coracten®
Nitrendipine	Lusopress®
Vérapamil	Isoptine®

8. ASSOCIATIONS MÉDICAMENTEUSES :

Précautions d'emploi avec les substances ayant un effet vasodilatateur :

- dérivés nitrés,
- alpha1 bloquants.

Association avec les bêtabloquants : faire attention aux effets inotropes négatifs surtout chez les patients ayant une insuffisance cardiaque non contrôlée.

L'association au vérapamil ou au diltiazem ne peut être envisagée qu'en milieu spécialisé.

1. GÉNÉRALITÉS ET RAPPEL PHYSIOLOGIQUE :

Les **inhibiteurs de l'enzyme de conversion** (I.E.C.) constituent une classe médicamenteuse dont les indications principales sont l'H.T.A. et l'insuffisance cardiaque. Dans l'H.T.A., les I.E.C. constituent une approche originale puisque ces médicaments ont pour point d'impact principal le **système rénine angiotensine aldostérone**. En inhibant ce système à différents niveaux, vasculaire et rénal notamment, les I.E.C. vont supprimer son rôle vasopresseur et donc abaisser les résistances périphériques ce qui justifie leur utilisation non seulement dans l'H.T.A., mais aussi dans l'insuffisance cardiaque.

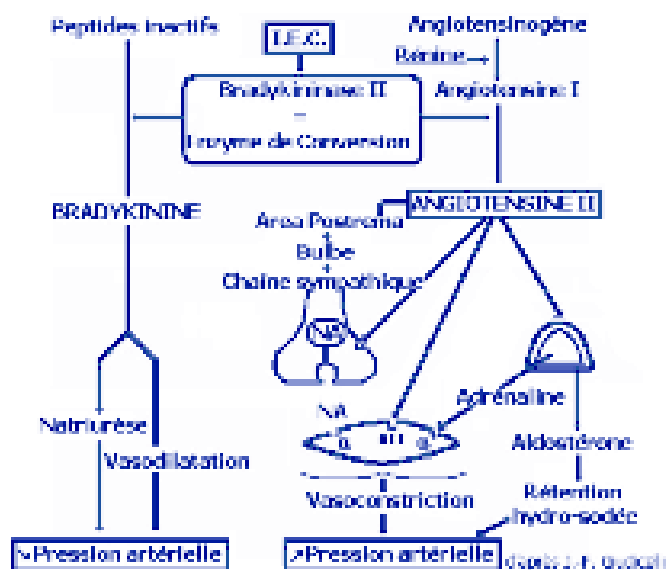


Schéma : L'enzyme de conversion ou bradykininase II est une peptidase qui permet d'une part la conversion de l'angiotensine I, décapeptide inactif en un octapeptide actif, l'angiotensine II et d'autre part l'inactivation de la bradykinine. Ainsi l'inhibition de l'enzyme de conversion empêche la formation de l'angiotensine II, puissant vasoconstricteur, ayant un effet hypertenseur et antinatriurétique et inhibe la dégradation de la bradykinine hypotensive et natriurétique.

Les conséquences du blocage de l'enzyme de conversion se traduisent donc :

- sur le plan biologique, par une diminution de l'activité de l'enzyme, une augmentation de l'activité rénine plasmatique et du taux d'angiotensine I, une réduction du taux d'angiotensine II, d'aldostérone et d'angiotensinogène plasmatiques.
- sur le plan pharmacologique, par la suppression des effets vasopresseurs, antidiurétique et antinatriurétique de l'angiotensine II et la potentialisation des effets vasodilatateur, diurétique et natriurétique de la bradykinine.
- sur le plan histologique, par la réduction de la stimulation de la croissance cellulaire et de la production de collagène par les fibroblastes, induite par l'angiotensine II (phénomène important dans le remodelage ventriculaire et artériel).

De nombreux médicaments ont été mis au point, notamment : le captopril (Lopril®), l'énalapril (Rénitec®), le quinalapril (Acuitel®), le ramipril (Triatec®), le lisinopril (Zestril®), le périndopril (Coversyl®) qui directement ou par l'intermédiaire de leur métabolite actif, bloquent l'enzyme de conversion.

2. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :

2.1. EFFETS HÉMODYNAMIQUES SYSTÉMIQUES :

a. Sujet sain :

Chez le sujet sain en régime normosodé, les I.E.C. entraînent une diminution de la pression artérielle modérée, mais significative. Chez le **sujet sain en régime désodé expérimental**, le SRAA est stimulé et la prise d'IEC s'accompagne d'une diminution significative de la pression artérielle.

La fréquence cardiaque n'est habituellement pas modifiée en dépit de la chute tensionnelle. Cette absence de tachycardie réflexe, peut être expliquée par la suppression de l'effet présynaptique de l'angiotensine II concernant la libération de noradrénaline.

b. Sujet hypertendu :

La baisse de la pression artérielle est liée à l'abaissement des résistances périphériques totales. La réduction de la T.A. ne s'accompagne qu'exceptionnellement d'hypotension orthostatique (surtout s'il y a une déplétion hydrosodée). En effet l'association d'un régime désodé ou de diurétiques potentialise l'effet hypotenseur.

L'arrêt brutal d'un traitement aux I.E.C. au long cours ne s'accompagne pas d'effet rebond.

La fréquence cardiaque n'est pas modifiée dans ce cas également. On a observé à long terme une diminution de l'hypertrophie ventriculaire gauche, et ce indépendamment de la diminution de la PA.

c. Sujet insuffisant cardiaque :

Lors de l'insuffisance cardiaque, les I.E.C. réduisent les résistances périphériques donc la postcharge. Dans la mesure où la fréquence cardiaque n'est pas modifiée, le volume d'éjection systolique est augmenté et le débit cardiaque est amélioré de 20 à 30 %.

Par ailleurs les I.E.C. diminuent la pression veineuse pulmonaire (précharge). Donc l'amélioration de la fonction cardiaque est due à une diminution simultanée de la pré et de la post-charge.

2.2. EFFETS CARDIAQUES :

Diminution de l'hypertrophie ventriculaire observée dans l'HTA.

Diminution du remodelage ventriculaire en cas d'insuffisance cardiaque (diminution de la sécrétion d'aldostérone suite à l'amélioration du flux artériel rénal) et en cas d'infarctus du myocarde et donc amélioration du pronostic avec réduction des troubles du rythme et de la mortalité.

2.3. EFFETS RÉNAUX :

- La vasodilatation des artères et des artérioles rénales est responsable d'une augmentation du débit sanguin rénal (sans augmentation du débit de filtration glomérulaire) et diminution de la pression intraglomérulaire expliquant le **rôle néphroprotecteur** des IEC.
- Une insuffisance rénale fonctionnelle peut s'observer avec les IEC par la levée de la vasoconstriction de l'artère rénale efférente d'autorégulation consécutive à une hypoperfusion observée en cas de sténose bilatérale de l'artère rénale, de sténose unilatérale sur rein unique, de déshydratation extracellulaire.
- La diminution de l'aldostérone peut entraîner une fuite de Na⁺ et une rétention de K⁺ avec un **risque d'hyperkaliémie**.

3. PHARMACOCINETIQUE :

3.1. CAPTOPRIL (LOPRIL®) :

Sa résorption orale est rapide et importante (70 - 75 %). Le pic plasmatique est atteint 1 h après une prise orale unique.

La biodisponibilité totale du captopril administré à jeun est de 65 à 70 %, mais elle se trouve très réduite en cas de prise simultanée de nourriture.

Le captopril diffuse rapidement dans tout l'organisme et a un Vd de 0,7 l/kg. Il passe la barrière fœto-placentaire et dans le lait maternel, mais à des concentrations très faibles (< 1 % du taux plasmatique).

Sa fixation aux protéines est de 30 %.

Sa biotransformation dans le foie donne des métabolites qui peuvent in vivo se retransformer en captopril libre et constituer ainsi une véritable forme de réserve.

L'élimination est rénale essentiellement (75 %) et fécale.

3.2. AUTRES PRODUITS :

Produits		Tmax (h)	Prise/j	Liaison aux P.P.	½-vie* (h)	Élimination rénale
Enalapril	Rénitec®	1	1			+
m. a. : énalaprilate		3 à 4		50 - 60 %	11	+
Quinapril	Acuitel®		1 à 2			
m. a. : quinaprilate		2		97 %	2	2/3
Ramipril	Triatec®		1 à 2			
m. a. : ramiprilate		2 à 3		56 %	13 - 17	50 %
Lisinopril	Zestril®	6 à 8	1	non	12	f. inchangée
Périndopril	Coversyl®	1	1			
m. a. : périndoprilate		3 à 4		<30 %	24	+
Cilazapril	Justor®	1	1			
m. a. : cilazaprilate		2		25 - 30 %	9	90 %

m.a. : métabolite actif. * : demi-vie d'accumulation effective. P.P. : protéines plasmatiques

L'absorption digestive de ces médicaments n'est pas influencée par les repas.

L'insuffisance rénale à des degrés divers ralentit l'élimination de ces produits nécessitant des ajustements de la posologie en fonction de la clearance de la créatinine.

4. EFFETS INDÉSIRABLES :

La plupart sont peu graves et cessent à la diminution des doses.

- Hyperkaliémie surtout en cas d'insuffisance rénale ou d'association à des diurétiques épargnant le potassium.
- Manifestations cutanées : éruption, prurit.
- Troubles du goût (dysgueusie ou agueusie).
- Toux gênante (effet de classe commun au IEC).
- Troubles digestifs peu fréquents : gastralgies, anorexie, nausées, douleurs abdominales.
- Hypotension en début du traitement chez des patients présentant au préalable une déplétion sodée.

D'autres effets indésirables sont plus rares, mais peuvent survenir chez des patients à haut risque :

- Protéinurie.
- Altération passagère de la fonction rénale surtout en cas de sténose de l'artère rénale sur rein unique ou en cas de sténose serrée bilatérale.
- Neutropénie.
- Des étourdissements et des céphalées.
- Une asthénie.
- Des œdèmes de Quincke avec gonflement du visage, de la langue et œdème de la glotte. Effet dû à l'accumulation de la bradykinine.
- Chez certains malades une diminution de l'hémoglobine, de l'hématocrite, des globules blancs et des plaquettes, ainsi qu'une augmentation des enzymes hépatiques.

Autres effets indésirables liés aux associations médicamenteuses :

- Risque de malaise hypoglycémique, par majoration de l'effet des antidiabétiques.
- Risque d'hypotension ou d'insuffisance rénale aiguë en cas de déplétion hydrosodée préexistante due aux diurétiques.

- Risque d'insuffisance rénale aiguë en cas d'association d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens (par inhibition des prostaglandines).

- Les diurétiques épargneurs de potassium et les sels de potassium doivent être arrêtés pour empêcher la survenue d'une hyperkaliémie.

5. INDICATIONS ET POSOLOGIE :

Les I.E.C. ont prouvé leur efficacité dans l'H.T.A. et l'insuffisance cardiaque.

5.1. H.T.A. :

Les IEC abaissent efficacement la PA systolique, diastolique et moyenne. En monothérapie (de première intention) ou en association avec d'autres antihypertenseurs. L'association avec les diurétiques thiazidiques est potentialisatrice : augmentation de l'effet antiHTA et correction de la kaliémie.

Sont associés à un diurétique (l'hydrochlorothiazide), le captopril (Ecazide®), le quinapril (Acuilix®) et le ramipril (Tritazide®).

5.2. L'INSUFFISANCE CARDIAQUE :

Les IEC ont transformé la prise en charge et le pronostic de l'insuffisance cardiaque (IC) congestive avec dysfonction systolique. Il s'agit d'un effet de classe.

Ils doivent être prescrits en 1re intention dans toutes les formes d'IC, à tous les stades et quelle que soit l'étiologie. Les IEC entraînent, une amélioration du stade fonctionnel de l'IC et de la qualité de vie, et une diminution des hospitalisations et de la mortalité totale.

Il faut commencer par des doses faibles et augmenter progressivement

5.3 L'INFARCTUS DU MYOCARDE (IDM) :

Phase aiguë :

Chez tous les patients (en dehors d'une contre-indication) en particulier les patients à haut risque : insuffisance ventriculaire gauche, antécédents d'IDM. Dès le premier jour après fibrinolyse et stabilisation de la PA, en surveillant la PA, la kaliémie et la fonction rénale.

Post IDM:

Les IEC améliorent le pronostic après IDM : diminuent la mortalité cardio-vasculaire, l'IC congestive et la récurrence de l'IDM.

5.4 NÉPHROPATHIE :

Les IEC retardent l'apparition de la microalbuminurie et le passage vers la macroprotéinurie au cours du diabète indépendamment de l'effet antihypertenseur.

6. CONTRE-INDICATIONS :

- Insuffisance rénale avec clearance $< 30\text{ml/min}$
- Sténose de l'artère rénale (bilatérale ou sur rein unique),
- grossesse (2e et 3e trimestres),
- Insuffisance hépatique sévère.

7. LES INHIBITEURS DE L'ANGIOTENSINE II :

Les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) tel que le losartan (Cozaar®) ont des effets analogues à ceux des I.E.C. (cf. schéma du §1).

7.1. MÉCANISME D'ACTION :

Ils bloquent les récepteurs AT1 de l'angiotensine II, entraînant une diminution :

- des résistances périphériques totales et donc de la PA,
- de la sécrétion de l'aldostérone,
- de la libération de la noradrénaline,
- de l'hypertrophie myocardique.

L'augmentation réactionnelle de la rénine et de l'angiotensine II (sans activité pharmacologique puisque les récepteurs sont bloqués) explique la possibilité d'un effet rebond en cas d'arrêt brutal.

7.2. INDICATIONS :

- HTA:

Les ARAII sont indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

- Insuffisance cardiaque :

Il n'est pas clairement établi si les ARAII sont aussi efficaces que les IEC pour réduire la mortalité dans l'insuffisance cardiaque.

7.3. EFFETS INDÉSIRABLES :

Les effets indésirables notamment la toux sont nettement moindres qu'avec les IEC. Les ARAII constituent une bonne alternative aux IEC chez les patients bien équilibrés par IEC et qui présentent cet effet indésirable. L'œdème angioneurotique : exceptionnel.

Hypotension en cas d'hypovolémie (si traitement diurétique ou régime désodé).

Hyperkaliémie.

7.4. CONTRE INDICATIONS

Identiques à celles des IEC.

Les produits commercialisés en Tunisie sont :

Produits		Dose mg/j	Prise	Liaison aux protéines plasmatiques	demi-vie (h)	Élimination (%) par voie	
						fécale	rénale
Valsartan	Tareg®	80	1	94 à 97 %	9	70	30
Losartan	Cozaar®	50-100	1	99 %	6 à 9 (métabolite)	50 à 60	30 à 40
Irbesartan	Aprovel®	150	1	90 %	12		20
Eprosartan	Teveten®	400 à 800	1 ou 2	98 %	9	90	10
Candesartan	Atacand®	8	1	99,8	9	99.80	

Certains sont associés à l'hydrochlorothiazide : irbesartan (Coaprovel®), losartan (Hyzaar®), valsartan (Cotareg®).

Le blocage des récepteurs alpha1 post-synaptiques inhibe la vasoconstriction provoquée par la noradrénaline. Cette vasodilatation est utile pour le traitement de l'H.T.A. ou d'autres maladies telles que :

- les artérites : on peut attendre du blocage alpha1 le même bénéfice que celui d'une sympathectomie.
- l'insuffisance cardiaque : par réduction des résistances artérielles et du tonus veineux. Mais il n'existe pas de preuves de l'utilité de cette classe d'agents dans cette indication.

1. PRAZOSINE (MINIPRESS®, ALPRESS® LP) :

1.1. PHARMACOCINETIQUE :

Résorption digestive bonne. Concentration plasmatique maximale (Cpmax) en 1 à 2 heures. Demi-vie plasmatique de 2 à 3 heures. **Biotransformation** hépatique. **Élimination** biliaire.

Pour la forme à libération prolongée (**LP**) on obtient un plateau entre la 6e et la 24e heure.

1.2. PHARMACODYNAMIE :

L'inhibition de l'action vasoconstrictrice de la noradrénaline endogène entraîne une vasodilatation mixte artérielle et veineuse avec chute de la P.A. et diminution du retour veineux.

La prazosine est utilisée dans le traitement de l'H.T.A..

1.3. EFFETS INDÉSIRABLES :

Phénomène de la première dose :

C'est une hypotension orthostatique avec une syncope observée après la première prise, elle se voit en cas de **déplétion sodée** due à un traitement diurétique intensif ou à un régime désodé strict.

Pour éviter cet effet indésirable, il faut commencer par une première dose faible : 0,5 mg le soir au coucher chez un malade **en décubitus dorsal**, la posologie est par la suite augmentée par paliers de 1 à 2 mg tous les deux

jours jusqu'à obtention de la posologie efficace : 6 à 10 mg/jour en 2 prises.

Tachycardies : palpitations.

Troubles digestifs : nausées, constipation.

Céphalées.

Congestion nasale.

Impuissance.

2. URAPIDIL (EUPRESSYL®) :

2.1. PHARMACOCINETIQUE :

Sa biodisponibilité orale est de 72 %. Sa concentration plasmatique maximale (Cpmax) en 4 à 6 heures. Demi-vie plasmatique de 4,7 heures. **Biotransformation** hépatique. **Élimination** des métabolites essentiellement urinaire.

2.2. PHARMACODYNAMIE :

Vasodilatation par inhibition des récepteurs alpha1 post-synaptiques. Effet central de régulation du tonus adrénergique.

2.3. EFFETS INDÉSIRABLES :

Vertiges, Nausées, Céphalées.

Plus rarement : **asthénie, gastralgies, hypotension orthostatique.**

3 NICERGOLINE (SERMION®) :

C'est un antagoniste compétitif des récepteurs alpha1 et alpha2 adrénergiques. Mais il a une plus forte affinité pour les alpha1 récepteurs.

Il est réservé au traitement de :

- l'artérite des membres inférieurs,
- la pathologie cérébrale d'origine ischémique (à l'exclusion des démences) et
- des troubles ischémiques de l'oreille interne.

On peut voir apparaître des bouffées vasomotrices, un vertige à l'orthostatisme et une hypotension en début de traitement.

TESTS D'ÉVALUATION

Question n° 1 : Expliquez pourquoi, il faut éviter la clonidine chez les travailleurs sur machines.

Question n° 2 : Citez un antihypertenseur à éviter chez un patient ayant des antécédents d'atteinte hépatique médicamenteuse.

Question n° 3 : Expliquez l'effet des salidiurétiques sur la kaliémie et la kaliurie.

Question n° 4 : Pourquoi faut-il éviter d'utiliser de l'aldactone chez un patient traité par du captopril ?

Question n° 5 : Pourquoi la nifédipine n'affecte pas autant que le vérapamil, la conduction auriculo-ventriculaire ?

Question n° 6 : Les inhibiteurs calciques sont-ils contre-indiqués dans l'angor de Prinzmetal ? Pourquoi ?

Question n° 7 : Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion améliorent-ils la fonction cardiaque ? Pourquoi ?

Question n° 8 : Expliquez pourquoi la dihydralazine peut induire une augmentation de la fréquence cardiaque.

Question n° 9 : Comment expliquer la survenue d'hypotension orthostatique lors de l'utilisation de prazosine ?

Question n° 10 : Les antagonistes de l'angiotensine II sont-ils plus sûrs chez les patients insuffisants rénaux ?

MÉDICAMENTS DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Déterminer les niveaux d'intervention des différentes classes des médicaments qui agissent sur l'insuffisance cardiaque en tenant compte des mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent cette dernière.
2. Expliquer l'intérêt de l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans l'insuffisance cardiaque.
3. Indiquer les caractéristiques pharmacocinétiques de la Digoxine®.
4. Décrire les effets cardio-vasculaires de la Digoxine® et ses conséquences hémodynamiques.
5. Interpréter les paramètres cliniques et paracliniques de surveillance d'un traitement digitalique.
6. Citer les indications et les contre-indications des digitaliques.
7. Déterminer les conditions d'utilisation et les indications des catécholamines dans la défaillance circulatoire et cardiaque.
8. Décrire l'intérêt de l'utilisation de l'amrinone dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque peut être définie comme étant l'incapacité du cœur à assurer un débit sanguin suffisant pour couvrir les besoins métaboliques des tissus, au repos et/ou lors d'une activité physique plus ou moins importante.

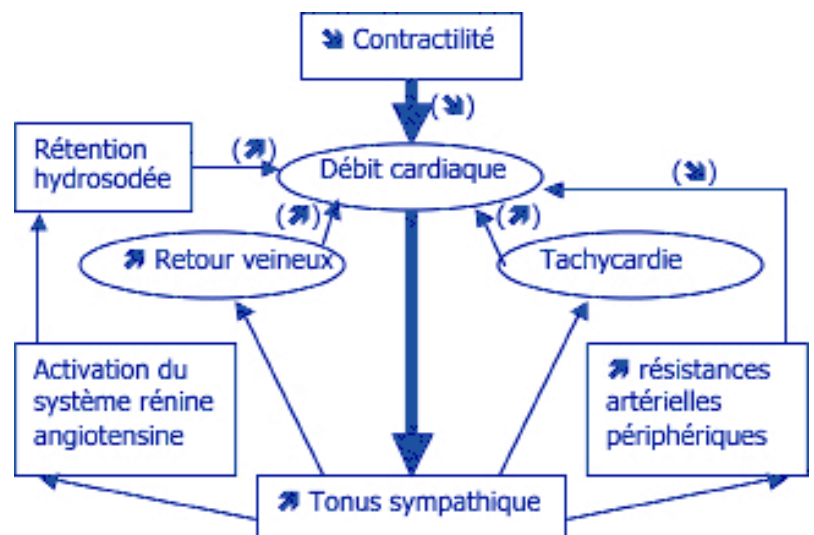
Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique a pour objectif d'améliorer les symptômes, d'influer sur la progression de la maladie et de réduire la mortalité. Parmi les objectifs du traitement qui doit être individualisé, il est nécessaire d'agir sur le remodelage cardiaque, l'activation neuroendocrinienne et des cytokines, la rétention hydrique et la dysfonction rénale.

Ainsi plusieurs classes thérapeutiques sont impliquées dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.

1. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE :

L'altération de la contractilité du myocarde (I-) est le point de départ. Il en résulte une baisse du débit cardiaque (Qc) que la rétention hydrosodée et l'augmentation de l'activité sympathique vont tenter de compenser dans un premier temps.

L'augmentation du tonus sympathique est responsable de la tachycardie, de l'élévation des résistances artérielles systémiques (ou Post-charge), d'un accroissement du retour veineux et par le biais du système rénine-angiotensine, de la rétention hydrosodée. Ces deux



(↕), (↗) : sens de variation du débit cardiaque

derniers facteurs constituent l'essentiel de l'augmentation de la précharge caractéristique de l'insuffisance cardiaque.

Toutefois lorsque ces processus d'adaptation du cœur défaillant sont débordés, l'augmentation exagérée de la pré et de la post-charge est responsable de la plupart des signes hémodynamiques, fonctionnels (dyspnée d'effort puis de repos) et physiques (turgescence jugulaire, hépatomégalie, œdèmes...) de l'insuffisance cardiaque.

2. BASES PHARMACOLOGIQUES DU TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE :

En plus des mesures hygiénodététiques (réduction de l'apport sodé, correction d'une obésité, arrêt du tabac notamment), le traitement médical de l'insuffisance cardiaque peut être envisagé de trois manières :

1. Renforcer la force contractile du myocarde défaillant par les agents inotropes positifs : glucosides cardiotoniques dans l'insuffisance cardiaque chronique, bêta-métriques, voire amrinone, dans les défaillances aiguës.
2. Corriger la rétention hydrosodée par les diurétiques.
3. Diminuer le travail du cœur grâce essentiellement à des effets vasodilatateurs.
4. Agir sur le remodelage cardiaque.

LES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION

Ils permettent de réduire les conséquences néfastes de l'activation du système rénine angiotensine aldostérone. Le blocage de ce système permet de réduire la vasoconstriction et la rétention hydrosodée (cf. chapitre des antihypertenseurs) et empêche l'action néfaste de l'angiotensine sur le développement de la fibrose cardiaque.

À titre indicatif : Doses d'IEC prouvées efficaces dans de vastes études contrôlées d'insuffisance cardiaque ou de dysfonction ventriculaire gauche (Archives des maladies du cœur et des vaisseaux, tome 95, n° spécial II, février 2002)

	Étude de mortalité		
	Produit	Dose cible	Dose moyenne/j
Études dans IC chronique			
Consensus Trial Study Group, 1978 [192]	énalapril	20 mg x 2/j	18,4 mg
Cohn et al. (V-HeFT II, 1991) [142]	énalapril	10 mg x 2/j	15,0 mg
The SOLVD Investigators, 1991 [193]	énalapril	10 mg x 2/j	16,6 mg
ATLAS [109]	lisinopril	dose forte :	32,5-35 mg/j
		dose faible :	2,5 - 5 mg/j
Études après dysfonction VG post-infarctus, avec ou sans IC (n.d. : non disponible).			
Pfeffer et al. (SAVE, 1992)[194]	captopril	50 mg x 3/j	n.d.
AIRE [103]	ramipril	5 mg x 2/j	n.d.
TRACE [101]	trandolapril	4 mg/j	n.d.

Ils améliorent la survie, les symptômes et réduisent les hospitalisations chez les patients avec IC sévère ou modérée avec une dysfonction systolique du ventricule gauche.

LES DIURÉTIQUES

L'insuffisance cardiaque chronique donne lieu à une rétention rénale d'eau et de Na⁺ qui contribue largement à la survenue des œdèmes pulmonaire et périphérique. Cette rétention hydrosodée peut être supprimée par la restriction sodée et le traitement diurétique. L'utilisation des diurétiques entraîne une amélioration rapide de la dyspnée et accroît la tolérance à l'effort.

La pharmacologie des diurétiques est détaillée dans le cadre de l'étude des antihypertenseurs.

LES BÊTABLOQUANTS

Les bêtabloquants sont recommandés pour le traitement de tous les patients avec insuffisance cardiaque **stable** légère, modérée ou sévère causée par des cardiomyopathies ischémiques ou non ischémiques, avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche abaissée, se situant dans les classes II à IV NYHA et bénéficiant d'un traitement standard, incluant diurétiques et IEC, à moins qu'il y ait une contre-indication. Ils protégeraient le cœur des effets néfastes des catécholamines libérées en plus grande quantité du fait de l'hyperactivité sympathique. Mais ils sont contre-indiqués en cas d'insuffisance cardiaque décompensée **non contrôlée**.

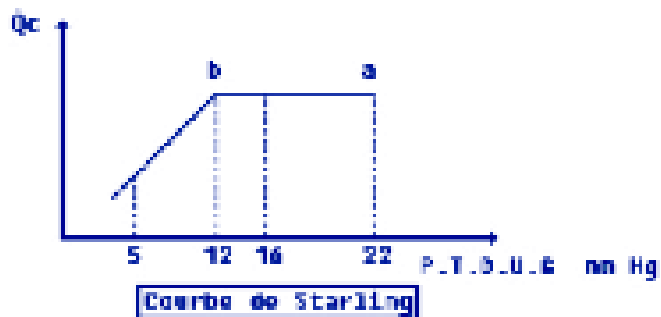
LES VASODILATATEURS

On désigne sous ce terme des médicaments capables de dilater préférentiellement soit les artères, soit les veines, soit les deux. Ils sont utilisés comme traitement adjuvant en dehors des inhibiteurs de l'enzyme de conversion qui jouent un rôle important dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

1. LES VASODILATATEURS VEINEUX :

Ils augmentent la capacitance veineuse, diminuent ainsi le retour veineux vers le cœur et provoquent un abaissement des pressions de remplissage du ventricule

gauche. Il en résulte une régression des signes de défaillance cardiaque congestive (et notamment des signes pulmonaires).



L'abaissement de la pression télédiastolique du ventricule gauche (P.T.D.V.G.) qui reflète la précharge n'entraîne pas, chez l'insuffisant cardiaque, aux bonnes posologies, de réduction significative du débit cardiaque (partie plate de la courbe de Starling).

Ainsi la vasodilatation veineuse tendra à amener le patient au niveau optimal de précharge (**de a à b**).

Les vasodilatateurs veineux sont représentés essentiellement par la trinitrine et ses dérivés.

2. VASODILATATEURS ARTÉRIELS :

Ils provoquent un relâchement de la fibre musculaire lisse artérielle entraînant une chute des résistances périphériques, donc de la post-charge et par conséquent une meilleure éjection ventriculaire.

Les vasodilatateurs artériels sont représentés par les inhibiteurs calciques.

Ces produits ne sont en général pas recommandés pour le traitement de l'IC due à une dysfonction systolique, et en particulier les antagonistes calciques du type diltiazem et vérapamil.

Les antagonistes calciques plus récents (félodipine, amlodipine), ajoutés à un traitement par diurétiques et IEC n'apportent aucun effet plus favorable sur la survie comparés au placebo. Ils peuvent être considérés comme traitement adjuvant de l'angor ou de l'hypertension concomitantes.

3. LES VASODILATATEURS A ACTION MIXTE ARTERIELLE ET VEINEUSE :

Ils ont une action à peu près symétrique sur les secteurs artériels et veineux. Les vasodilatateurs mixtes sont représentés par :

- le nitroprussiate de sodium.
- la prazosine (Alpress®) : α_1 -Bloquant.
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (cf. plus haut).

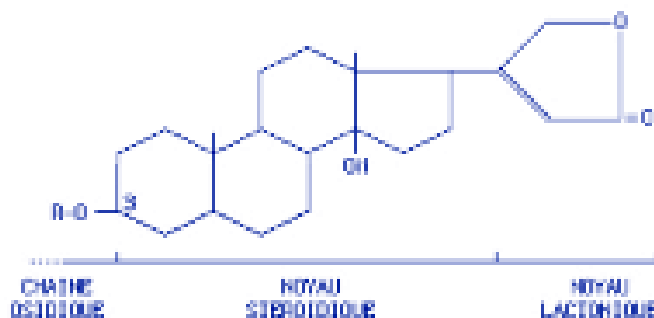
LES GLUCOSIDES CARDIOTONQUES OU DIGITALIQUES

1. ORIGINE :

Les glucosides cardiotoniques sont des extraits végétaux :

Extrait de feuille de la digitale pourpre	Digitoxine	(Digitaline®)
Extrait de feuille de la digitale laineuse	Digoxine	(Digoxine®)
	Acétyldigitoxine	(Acydanide®)
	Lanatoside C	(Cédilanide®)
Extrait des graines du strophanthus	Ouabaine	(Ouabaine®)

2. STRUCTURE CHIMIQUE :



Les glucosides cardiotoniques sont des hétérosides composés d'une fraction glucidique ou chaîne osidique et d'une fraction non glucidique ou génine.

Le nombre de groupements hydroxyles (OH) conditionne le degré de **liposolubilité**.

3. PHARMACOCINETIQUE :

Les divers digitaliques diffèrent par des particularités cinétiques importantes à connaître pour l'utilisation thérapeutique. D'une manière générale, plus le nombre de groupements hydroxyles OH, insérés sur le noyau stéroïdique, est faible plus le dérivé est

- liposoluble,
- résorbé facilement,
- fixé fortement aux protéines plasmatiques et tissulaires,
- et éliminé en conséquence plus tardivement.

3.1. RÉSORPTION :

La résorption des glucosides cardiotoniques commence au niveau de l'estomac et se poursuit dans le duodénum puis le jéjunum où elle est maximale.

Le coefficient de résorption est **fonction du degré de liposolubilité du produit**.

La résorption de la Digitaline® est meilleure que celle de la Digoxine® (2 OH libres).

3.2. FIXATION PROTEIQUE :

La **liposolubilité du produit** conditionne le taux de liaison protéique : 95 % pour la Digitaline®, 25 % pour la Digoxine® et est nul pour l'ouabaine.

3.3. DIFFUSION :

Diffusion pratiquement dans tous les tissus sauf au cerveau pour l'ouabaine (car hydrosoluble).

3.4. BIOTRANSFORMATIONS ET ÉLIMINATION :

La dégradation métabolique des glucosides cardiotoniques est également **fonction du degré de liposolubilité du produit**.

Ces biotransformations ont lieu au niveau du foie et sont stimulées par les inducteurs enzymatiques (phénobarbital, diphénylhydantoïne...), d'où de nombreuses interactions médicamenteuses.

La Digoxine® est préférentiellement éliminée par voie rénale, sans transformation pour 90 % de la quantité absorbée.

4. PHARMACODYNAMIE :

Tous les glucosides cardiotoniques possèdent approximativement les mêmes propriétés pharmacologiques : ils augmentent le débit cardiaque chez l'insuffisant cardiaque sans le modifier sensiblement chez le sujet normal.

4.1. ACTIONS CARDIO-VASCULAIRES :

a. Action inotrope positive :

Chez le sujet sain comme chez l'insuffisant cardiaque, les glucosides cardiotoniques augmentent la force et la vitesse de contraction du myocarde.

De ce fait, la durée de la contraction isovolumétrique est raccourcie, le temps de remplissage diastolique est plus élevé et le volume d'éjection systolique s'accroît.

Ainsi les glucosides cardiotoniques assurent une meilleure vidange du cœur avec diminution de la pression et du volume télédiastoliques.

Chez l'insuffisant cardiaque, les deux conséquences importantes résultant de cet effet inotrope positif sont :

- l'augmentation du débit cardiaque,
- la diminution de la taille du cœur (effet tonotrope positif).

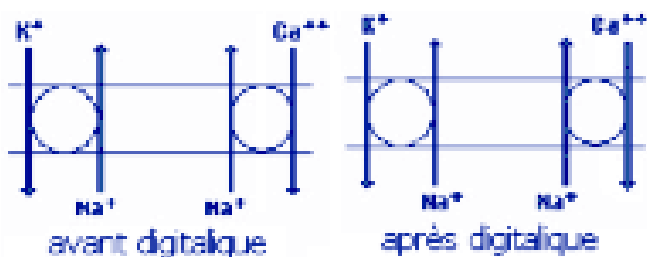
Chez le sujet sain au contraire, la diminution de la taille du cœur (effet tonotrope positif) n'est pas bénéfique, car la taille d'un cœur sain est déjà au niveau optimal.

Cependant chez l'insuffisant cardiaque l'effet tonotrope positif des glucosides cardiotoniques est bénéfique, puisque ces produits ramènent le cœur d'une taille anormalement grande (vidange ventriculaire insuffisante) à une taille normale. Les digitaliques entraînent, chez l'insuffisant cardiaque, un déplacement de la courbe de Starling vers le haut et vers la gauche : le cœur est capable d'effectuer le même travail pour une pression télédiastolique ventriculaire moindre.

Mécanisme de l'effet inotrope positif :

Les glucosides cardiotoniques inhibent l'A.T.P. ase Na^+/K^+ dépendante qui est impliquée dans les échanges ioniques de Na^+ (pompe à sodium). Il en résulte un appauvrissement de la fibre myocardique en potassium et son enrichissement en sodium.

L'augmentation du Na^+ intracellulaire active la pompe



sodo-calcique ce qui entraîne un enrichissement de la cellule en Ca^{++} et tout particulièrement au niveau des protéines contractiles. Il en résulte un renforcement des contractions.

b. Action sur le rythme :

Les glucosides cardiotoniques exercent :

- un effet chronotrope négatif : C-.
- un effet domotrope négatif : D-.
- un effet bathmotrope positif : B+.

Mécanismes :

Deux mécanismes d'action sont impliqués :

- un mécanisme indirect : dominant au début de l'administration avec **hyperactivité vagale** : les effets de cette action cholinergique sont supprimés par l'Atropine. Cette intervention serait due soit à une action des glucosides cardiotoniques au niveau des barorécepteurs ou des centres bulbaires, soit à une augmentation de la sensibilité cardiaque à l'acétylcholine. En raison de la distribution du Parasymphatique Cardiaque, cette hypertonie vagale retentit seulement sur les oreillettes.

- un mécanisme d'action par effet direct sur les cellules du tissu conducteur : l'inhibition de l'A.T.P. ase Na^+/K^+ entraîne un appauvrissement de la cellule en K^+ , ce qui ralentit la vitesse de dépolarisation.

Conséquences :

À doses thérapeutiques : diminution de l'automatisme du nœud qui s'explique en partie par l'hypertonie vagale.

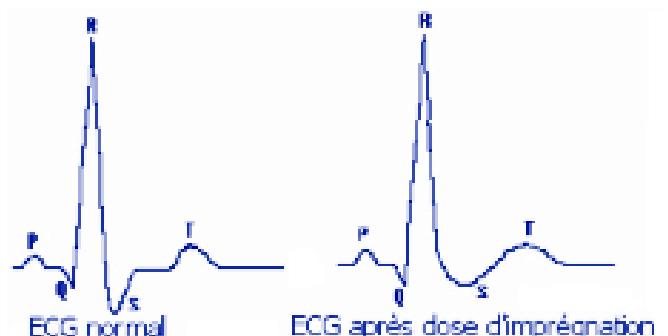
Prolongation de la période réfractaire du nœud auriculo-ventriculaire par action directe et vagale : il en résulte une dépression de la conduction.

Au niveau des cellules des faisceaux de His et de Purkinje, les effets d'origine directe comportent une augmentation de la vitesse de dépolarisation diastolique, une diminution de la durée du potentiel d'action et de la période réfractaire et une diminution de l'amplitude du P.A. Ces modifications peuvent entraîner l'apparition d'une hyperexcitabilité pathologique : elles sont favorisées par l'**hypokaliémie**, l'ischémie et les catécholamines.

Modifications électrocardiographiques :

Les glucosides cardiotoniques déterminent un raccourcissement de la systole électrique, c'est-à-dire de l'espace Q.T., des modifications morphologiques du segment S.T. sous forme d'une dépression cupuliforme. Cette cupule digitalique n'est pas un signe de toxicité, mais traduit l'imprégnation médicamenteuse.

En cas de surdosage l'E.C.G. montre des troubles de la conduction ou des troubles de l'excitabilité.



c. Actions vasculaires :

Chez le sujet normal, les digitaliques ont un pouvoir vasoconstricteur artériel et veineux **direct**, ce qui explique que le débit cardiaque reste stable alors que le pouvoir contractile augmente. Par contre, chez l'I.C., la situation est tout à fait différente. Ces malades sont en effet soumis à un excès de tonus sympathique qui entretient un état de vasoconstriction périphérique. Les digitaliques en améliorant les conditions de fonctionnement cardiaque réduisent significativement le tonus sympathique, la résultante de leur effet est une vasodilatation de mécanisme **indirect**.

d. Bilan de l'action pharmacologique globale des glucosides cardiotoniques :

Chez le sujet sain, les glucosides cardiotoniques augmentent la force contractile du myocarde, mais en réduisant la taille du cœur et en augmentant les résistances périphériques, ils s'opposent à l'augmentation du débit cardiaque.

Par contre **chez l'insuffisant cardiaque** les effets inotrope et tonotrope positifs, ainsi que la diminution des résistances périphériques par diminution du tonus sympathique, compensent largement la réduction de la fréquence cardiaque et le débit cardiaque augmente.

L'effet tonicardiaque obtenu chez l'insuffisant cardiaque est d'autant plus net que, la **réserve contractile** du cœur est importante. Le résultat obtenu est d'autant moins bon que l'insuffisance cardiaque est évoluée.

Au cours de l'insuffisance cardiaque terminale, l'effet bénéfique des glucosides cardiotoniques est quasi nul (réserve contractile inexistante). Dans ce cas les vasodilatateurs sont plus indiqués.

4.2. ACTIONS EXTRACARDIAQUES :

a. Action diurétique :

Elle est essentiellement liée à l'amélioration des conditions hémodynamiques (débit).

Tous les glucosides cardiotoniques induisent une diurèse importante avec élimination d'eau, de Na⁺ et de K⁺.

b. Action émétisante :

À doses subtoxiques, les glucosides cardiotoniques stimulent les centres bulbaires du vomissement. Le vomissement constitue donc un signe d'alarme de l'intoxication digitalique.

c. Stimulation des fibres musculaires lisses intestinales :

Le surdosage se manifeste parfois par des troubles digestifs (diarrhée).

5. FACTEURS MODIFIANT LE MÉTABOLISME DES DIGITALIQUES :

Plusieurs facteurs peuvent modifier le métabolisme des digitaliques.

5.1. L'ÂGE :

Les enfants (jusqu'à l'âge d'un an) sont moins sensibles que les adultes aux glucosides cardiotoniques, d'où la nécessité d'une posologie plus élevée.

Le vieillard est plus sensible aux digitaliques.

5.2. FACTEURS PATHOLOGIQUES :

a. L'insuffisance rénale :

Elle allonge la demi-vie des glucosides cardiotoniques éliminés par voie rénale (Digoxine®, Ouabaine), mais affecte peu les digitaliques liposolubles (Digitaline®).

b. L'insuffisance hépatique : Elle allonge la demi-vie de la Digitaline®.

c. Dysfonctionnement thyroïdien :

À posologie identique, les concentrations plasmatiques des digitaliques sont basses en cas d'hyperthyroïdie et élevées en cas d'hypothyroïdie.

d. Les syndromes de malabsorption intestinale :

Ils diminuent la biodisponibilité des glucosides cardiotoniques.

e. L'hypokaliémie :

Elle potentialise les effets pharmacologiques et surtout **toxiques** des glucosides cardiotoniques.

f. Les troubles du métabolisme calcique :

L'hypocalcémie diminue les effets des glucosides cardiotoniques. L'hypercalcémie les augmente. C'est ainsi que **l'injection de calcium est contre-indiquée en cas de traitement digitalique**.

g. L'hypomagnésémie :

L'hypomagnésémie prédisposerait à la toxicité digitalique.

5.3. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les interactions médicamenteuses peuvent se produire à chaque étape du métabolisme et ainsi modifier l'action des digitaliques.

a. Les interactions d'ordre pharmacocinétique sont schématisées sur le tableau suivant :

Pansements digestifs, Antiacides.	Diminuent la résorption digestive : digoxine, digitaline.
Cholestyramine.	Formation de complexe non résorbé : digoxine, digitaline.
Phénobarbital, Rifampicine, Phénytoïne.	Induction enzymatique : digitaline.
Quinidine, amiodarone.	Diminution de la clairance rénale par compétition pour la sécrétion tubulaire active : digoxine.

b. Les interactions d'ordre pharmacodynamique :

Les hypokaliémisants (furosémide, acide étacrynique, laxatifs, corticoïdes, sels de lithium) : augmentent l'action des glucosides cardiotoniques.

Les bêta-stimulants : augmentent l'hyperexcitabilité cardiaque provoquée par les glucosides cardiotoniques.

Les bêta-bloquants : potentialisent l'effet chronotrope négatif des glucosides cardiotoniques.

Le Vérapamil : potentialise l'effet des glucosides cardiotoniques sur la conduction auriculaire, ventriculaire et l'automatisme sinusal.

6. L'INTOXICATION DIGITALIQUE :

Les digitaliques ont un coefficient chimiothérapeutique de 2. Ce **coefficient faible** explique la relative fréquence des intoxications par les digitaliques.

Les symptômes de l'intoxication digitalique sont faits principalement de troubles du rythme et de la conduction. Par ordre de fréquence décroissante, on observe :

- des extrasystoles ventriculaires,
- des blocs auriculo-ventriculaires du 1er, 2e ou 3e degré,
- des extrasystoles auriculaires,
- une tachycardie auriculaire,
- une tachycardie ventriculaire.

La cupule digitalique à l'E.C.G. témoigne simplement de l'imprégnation digitalique.

Le surdosage en digitaliques se manifeste également par des signes digestifs : nausées, vomissements et diarrhée.

Une intoxication digitalique peut apparaître lorsqu'on administre des doses trop élevées. Cependant le plus souvent l'intoxication survient chez un sujet antérieurement bien équilibré, et qui n'a pas modifié sa posologie.

La cause déclenchante est le plus souvent une hypokaliémie, plus rarement une hypercalcémie.

L'hypokaliémie est généralement secondaire à l'administration de diurétiques, de corticoïdes ou de laxatifs.

Le traitement de l'intoxication digitalique repose sur la correction des troubles hydroélectrolytiques et notamment l'hypokaliémie.

L'antiarythmique idéal de l'intoxication digitalique est la diphénylhydantoïne.

7. EFFETS INDÉSIRABLES :

TROUBLES DIGESTIFS :

Les **nausées**, les **vomissements**, la **diarrhée**. Ce sont des signes d'**alarme** et incitent à rechercher une intoxication digitalique débutante.

TROUBLES NEUROSENSORIELS :

- somnolence,
- dyschromatopsie (le malade voit tout en jaune ou en rouge).

Ce sont des signes d'intoxication.

Gynécomastie exceptionnelle : les glucosides cardiotoniques ont une parenté structurale avec les stéroïdes.

Allergies cutanées et thrombopénies : exceptionnelles.

8. PRÉSENTATIONS ET POSOLOGIES :

8.1. MÉDICAMENTS UTILISÉS : Actuellement la Digoxine.

8.2. POSOLOGIES :

Lorsqu'on administre un médicament quotidiennement à dose fixe, les taux sanguins de ce médicament deviennent à peu près stables au bout d'un temps égal à cinq demi-vies.

Ce temps est d'environ 10 jours pour la Digoxine®.

Si on veut éviter ce temps de latence, il faut administrer une **dose de charge**. Cette technique permet d'avoir

rapidement une efficacité maximale. Elle nécessite par contre **une surveillance** étroite du malade.

Cette digitalisation d'attaque peut être :

- rapide (en 24 à 48 heures) la dose doit être donnée en plusieurs prises (toutes les 6 heures).
- ou étalée sur cinq jours.

Le traitement d'attaque est relayé par un traitement d'entretien destiné à remplacer les quantités inactivées.

9. INDICATIONS :

Insuffisance cardiaque.

Troubles du rythme :

- Tachycardie supraventriculaire.
- Fibrillation auriculaire.
- Flutter auriculaire.

10. CONTRE INDICATIONS :

Bloc auriculo-ventriculaire non appareillé.

Cardiomyopathie obstructive.

Tachycardie ventriculaire.

LES TONICARDIAQUES BETAMIMETIQUES (CATÉCHOLAMINES)

Le puissant effet inotrope positif des catécholamines bêta-stimulantes, peut être mis à profit dans le traitement, en unité de soins intensifs, de certaines formes aiguës de défaillance ventriculaire gauche.

1. L'ADRÉNALINE ET LA NORADRÉNALINE :

Réservées presque exclusivement au traitement du choc anaphylactique (rinçure de seringue ou dilution au 1/10). Leur effet alpha-stimulant artériel provoque une vasoconstriction.

2. L'ISOPRENALINE (ISUPREL®) :

Exerce un effet bêta-stimulant pur. Elle a un puissant effet inotrope positif. Cependant son utilisation est contre-indiquée au cours des cardiopathies ischémiques en raison de son effet arythmogène ventriculaire et surtout par un net effet chronotrope positif majorant les besoins en oxygène du myocarde.

3. LA DOPAMINE :

Elle a des effets pharmacologiques complexes qui sont fonction de la dose administrée.

Aux faibles posologies (< 5 gamma/kg/min), elle ne stimule que les récepteurs dopaminergiques des artères rénales et méésentériques provoquant une vasodilatation élective à leur niveau.

Aux posologies moyennes (5 à 10 gamma/kg/min) à l'effet précédent s'ajoute une stimulation des récepteurs Bêta1 myocardiques provoquant des effets inotrope et chronotrope positifs avec pour conséquence une augmentation du débit cardiaque et de la consommation en oxygène du myocarde (augmentation de la MVO2 moins importante qu'avec la noradrénaline et l'adrénaline), ce qui la contre-indique chez l'insuffisant coronarien décompensé.

Aux fortes posologies (> à 10 gamma/kg/min), l'effet vasoconstricteur artériel et veineux devient net et limite les effets bénéfiques de ce médicament.

4. LA DOBUTAMINE (DOBUTREX®) :

Stimule électivement les récepteurs Bêta1 myocardiques. Aux posologies moyennes (de l'ordre de 10 gamma/kg/min), elle provoque une nette augmentation de la contractilité myocardique, sans effet arythmogène significatif et surtout sans augmentation excessive de la fréquence cardiaque.

Son utilisation est donc possible dans le traitement des défaillances ventriculaires gauches secondaires à une insuffisance coronarienne.

LES TONICARDIAQUES NON DIGITALIQUES ET NON BETAMIMETIQUES

Leur mode d'action passe par un effet inotrope direct sur les mécanismes de la contraction myocardique et par un effet direct de réduction de la précharge et de la postcharge ventriculaires. Cette action se fait sans augmentation de la consommation en oxygène du myocarde.

1. L'AMRINONE :

Seule la voie intraveineuse est utilisée (Inocor®). Elle est réservée aux patients en insuffisance cardiaque aiguë qui n'ont pas répondu aux autres médicaments de l'insuffisance cardiaque. Une surveillance hémodynamique est nécessaire. Effets indésirables : thrombopénie, hépatotoxicité.

2. LA MILRINONE (COROTROPE®) : C'est un produit voisin de l'Amrinone, mais qui engendre moins d'effets indésirables.

TESTS D'ÉVALUATION

Question N° 1 : Citez deux signes cliniques d'intoxication digitalique.

Question n° 2 : Justifiez l'utilisation des diurétiques dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

Question n° 3 : Expliquez pourquoi les bêtabloquants sont contre-indiqués en cas d'insuffisance cardiaque décompensée non contrôlée.

Question n° 4 : Citez une association médicamenteuse qui peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de digoxine.

MÉDICAMENTS DE L'INSUFFISANCE CORONAIRE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Classer selon leur action les différents antiangoreux.
2. Décrire les 2 éléments essentiels de la physiopathologie de l'insuffisance coronaire et les 2 points d'impact de l'action des antiangoreux.
3. Citer les principales caractéristiques pharmacocinétiques des antiangoreux.
4. Expliquer les mécanismes des principales actions des dérivés nitrés, en déduisant leurs indications thérapeutiques.
5. Décrire les modes d'administration des dérivés nitrés.
6. Expliquer le mécanisme de l'action antiangineuse des bêtabloquants et des inhibiteurs calciques.
7. Citer les effets indésirables des médicaments utilisés dans le traitement de l'insuffisance coronaire.

INTRODUCTION

Les manifestations de l'insuffisance coronaire proviennent d'une inadaptation entre les besoins du myocarde en oxygène et les possibilités d'apport.

Ceci peut entraîner :

- Des crises d'angor quand le déséquilibre est transitoire,
- Des destructions myocardiques quand l'apport de sang au myocarde est interrompu : c'est l'infarctus du myocarde.
- Une insuffisance cardiaque lorsque les destructions sont trop étendues.

Le but du traitement de l'insuffisance coronaire est d'améliorer les apports d'oxygène au myocarde ou de diminuer ses besoins.

Les médicaments de l'insuffisance coronaire ont deux niveaux d'action :

- **augmentation de l'apport** de sang vers le myocarde.
- **réduction des besoins** d'oxygène du myocarde par diminution du travail cardiaque.

Certains médicaments majeurs ont une action double. Schématiquement on peut les classer selon le tableau suivant :

Diminuent la demande d'oxygène du myocarde		Augmentent l'apport sanguin dans les territoires ischémiés	
Bêtabloquants	cf. les antihypertenseurs	-	
Inhibiteurs calciques Dérivés nitrés Molsidomine	cf. les antihypertenseurs	Inhibiteurs calciques Dérivés nitrés Molsidomine	Prévention du spasme
Amiodarone	cf. les antiarythmiques	-	
	cf. les dépresseurs de l'hémostase	Thrombolytiques	

LES DERIVES NITRES

1. PHARMACOCINETIQUE :

1.1. LA TRINITROGLYCERINE OU TRINITRINE

(voir tableau) :

Utilisée surtout par les voies sublinguale et percutanée et parfois intraveineuse :

La voie sublinguale : est une voie générale d'urgence. Le produit se draine par les veines du plancher de la bouche vers le territoire cave supérieur, il atteint la circulation générale en quelques dizaines de secondes sans avoir subi d'extraction hépatique (phénomène de 1er passage hépatique).

Par voie sublinguale la latence d'action de la trinitrine est de 1 à 2 minutes, sa durée d'action n'excède pas quelques dizaines de minutes.

Le patient doit toujours avoir à portée de main ses dragées (Trinitrine simple®, Natirose®) pour les croquer dès que la crise débute et laisser se déliter les fragments sous la langue. Il existe également une solution pour pulvérisation : Natspray®.

La voie percutanée (Diafusor®)

La voie percutanée présente les mêmes avantages que la voie sublinguale, c'est-à-dire essentiellement celui

d'éviter le phénomène de premier passage hépatique. La résorption à travers l'épithélium cutané étant plus lente et plus étalée, il en résulte un effet prolongé. Par voie percutanée la latence d'action est de 1 h à 1h 30 et la durée d'action peut aller jusqu'à 24 heures.

La voie intraveineuse : est particulièrement adaptée au traitement des formes les plus graves d'angor instable. L'utilisation d'une perfusion continue à la seringue électrique est nécessaire pour l'obtention de taux sanguins stables. Seule une surveillance hémodynamique rigoureuse permet de choisir les bonnes posologies (faire attention à l'hypotension due à la vasodilatation).

La voie orale : nécessite pour surmonter le phénomène de premier passage hépatique, d'utiliser de plus fortes posologies (de 5 à 10 mg/jour) de trinitrine.

1.2. LES DÉRIVÉS NITRES « RETARD » :

Le dinitrate d'isosorbide (Risordan®, Apo-Isdn®) :

C'est le produit le plus utilisé. Il s'agit d'un dérivé de la trinitrine à longue durée d'action.

C'est un produit dont la résorption par voie orale est de 30 % et la liaison aux protéines de 25 %.

On peut améliorer sa résorption et en particulier son délai d'action par la prise par voie **sublinguale** (voir tableau).

Le Risordan® peut être administré par plusieurs voies : sublinguale (cp à 5 mg), orale (cp à 5 mg, 10 mg ou 20 mg), orale à libération prolongée (cp L.P. à 20 mg et 40 mg) ainsi que par voie veineuse.

Son métabolisme hépatique entraîne la formation de mononitrates d'isosorbide (**le 2 M.N.I.S et le 5 M.N.I.S**) dérivés actifs, ce qui explique la prolongation de la durée d'action.

Le 5 M.N.I.S. (Monicor®) ne subit pas d'effet de premier passage hépatique.

L'élimination des dérivés se fait par voie urinaire.

Lors de l'utilisation à visée prophylactique au long cours, il faut prévoir d'instaurer un intervalle libre entre les prises pour éviter le phénomène d'échappement.

2. PHARMACODYNAMIE :

Le mécanisme d'action est lié à l'augmentation d'un médiateur intracellulaire le NO qui augmente le GMPc et conduit à une relaxation de la fibre musculaire lisse du vaisseau. L'action est double.

2.1. ACTION VASCULAIRE :

À doses thérapeutiques : veinodilatation entraînant une diminution de la **précharge** donc du travail cardiaque.

À doses élevées : on peut y ajouter une action de vasodilatation artérielle avec diminution de la postcharge qui a pour conséquence d'aider à la réduction du travail cardiaque (mais attention à la tachycardie réflexe).

2.2. ACTION CORONAIRE :

Augmentation du débit coronaire avec redistribution en faveur de l'endocarde, zone très sensible à l'ischémie.

Au total : le gain est double : diminution du travail cardiaque avec augmentation des apports sanguins coronariens avec en plus un effet antiagrégant plaquettaire non négligeable qui passe par la prostacycline.

3. EFFETS INDÉSIRABLES :

Les effets indésirables sont dus aux effets vasodilatateurs. Il s'agit essentiellement :

- de céphalées en début de traitement,
- d'hypotension orthostatique,
- de vasodilatation cutanée,
- de troubles digestifs.

	Dose administrée (mg)	Début d'action (min)	Durée d'action (h)	Produit
Nitroglycérine sublinguale	0.15 - 0.45	2	0.5	Trinitrine Laleuf® Natirose®
Nitroglycérine (micrograins chronodialsants) voie orale	5 - 7.5	30	7	Lénital®
Nitroglycérine percutanée (dispositif transdermique)	5	40	24	Diafusor®
Trinitrine pulvérisation buccale	1 à 2 pulvérisations	5	-	Natispray®
Dinitrate d'isosorbide voie sublinguale	5 - 10	2	2	Apo-Isdn®
Dinitrate d'isosorbide voie orale	5 - 20	20	4 - 6	Risordan®
Isosorbide mononitrate	-	-	12	Monicor® LP

LA MOLSIDOMINE

La Molsidomine (Corvasal®) augmente aussi le GMPc.

1. PHARMACOCINETIQUE :

Utilisation par voie orale (très bonne résorption) ou sublinguale.

Pas de phénomène de 1er passage hépatique.

Élimination urinaire.

2. PHARMACODYNAMIE :

Elle présente un profil pharmacodynamique très proche de celui des Dérivés Nitrés :

- Diminution de la MVO₂ par abaissement de la précharge lié à une relaxation des muscles des vaisseaux y compris ceux du réseau coronaire.
- Redistribution intramyocardique du flux sanguin au profit des couches profondes sous-endocardiques, les plus vulnérables à l'ischémie.

LES BETA-BLOQUANTS

(Cf. : les Antihypertenseurs).

Utilisés dans l'insuffisance coronarienne parce qu'ils diminuent la MVO₂. Les bêtabloquants sont contre-indiqués dans l'angor spastique (Prinzmetal).

INHIBITEURS CALCIQUES

(Cf. : les Antihypertenseurs).

L'AMIODARONE

L'Amiodarone (Cordarone®) est un médicament à la fois antiangineux et antiarythmique (comprimés à 200 mg et ampoules à 15 mg).

1. PHARMACOCINETIQUE :

L'effet thérapeutique après administration orale n'est obtenu qu'après un certain délai, car ce produit se fixe largement dans les tissus.

Sa demi-vie plasmatique est d'environ 28 jours.

2. PHARMACODYNAMIE :

L'Amiodarone exerce une action freinatrice sur les récepteurs adrénergiques alpha et bêta. Son action antiangineuse est donc la conséquence d'une diminution de la consommation en oxygène du myocarde à laquelle concourent le ralentissement de la fréquence cardiaque et la diminution des résistances artérielles périphériques.

Aux doses thérapeutiques utilisées, elle ne déprime pas la contractilité myocardique.

3. EFFETS INDÉSIRABLES :

Dépôts cornéens. Ce qui rend nécessaire un contrôle ophtalmologique régulier.

Érythèmes de photosensibilisation.

Hypo ou hyperthyroïdie : liées à la forte teneur du produit en Iode.

4. UTILISATION PRATIQUE :

Dans l'angor stable, l'amiodarone est utilisée par voie orale. Après un traitement d'attaque de 8 à 10 jours à la dose de 600 mg/j soit 3 comprimés, la posologie est réduite à 1 à 2 comprimés par jour, 5 jours sur 7. Ce rythme d'administration est justifié par la longue demi-vie de l'amiodarone.

Dans l'angor instable et dans le syndrome de Prinzmetal, l'Amiodarone est utilisée en perfusion veineuse continue à la dose de 10 à 15 mg/kg. En raison de la toxicité du produit pour la paroi veineuse il est souhaitable de mettre en place un cathéter central.

ANTI ANGINEUX MINEURS

Leur action dilatatrice est certaine sur des coronaires saines, elle est faible sur des coronaires artériosclérotiques. Leur gain thérapeutique est d'autant moins important qu'ils ne réduisent pas le travail cardiaque. Le Dipyridamole (Persantine®) est coronarodilatateur et antiagrégant plaquettaire.

LES ANTICOAGULANTS

1. L'HÉPARINE (Cf. les dépresseurs de l'hémostase).

2. LES ANTIVITAMINES K (Cf. les dépresseurs de l'hémostase).

LES THROMBOLYTIQUES

Le but de leur utilisation est la lyse de la fibrine du caillot qui obstrue la lumière des artères coronariennes. Si cette lyse est précoce, on peut limiter l'étendue de l'infarctus (cf. les dépresseurs de l'hémostase).

LES ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES

(Cf. les dépresseurs de l'hémostase)

Chez certains patients à risque, les antiagrégants plaquettaires peuvent diminuer le risque de récurrence.

TESTS D'ÉVALUATION

Question N° 1. Expliquez sur un plan pharmacocinétique l'efficacité de la trinitrine par voie sublinguale.

Question n° 2 : La trinitrine peut-elle agir sur l'angor de Prinzmetal ? Pourquoi ?

Question n° 3 : Pourquoi faut-il un contrôle ophtalmologique régulier chez un patient traité par de l'amiodarone ?

Question n° 4 : Citez deux effets indésirables des dérivés nitrés liés à leur mode d'action.

Question n° 5 : Par quelle action les bêtabloquants diminuent-ils la MVO_2 ?

LES DÉPRESSEURS DE L'HÉMOSTASE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Classer les anticoagulants selon :
 - leur mode d'action,
 - leur métabolisme.
2. Identifier les éléments de la pharmacocinétique des anticoagulants qui ont une conséquence sur leur utilisation pratique.
3. Expliquer les mécanismes de l'action des différents anticoagulants et leurs conséquences.
4. Expliquer la surveillance du traitement anticoagulant.
5. Décrire les différents mécanismes d'interaction médicamenteuse avec les anticoagulants.
6. Décrire au moins un exemple d'interaction médicamenteuse à chaque niveau d'antagonisme et de potentialisation des anticoagulants.
7. Enumérer les indications et les contre-indications des anticoagulants.
8. Expliquer l'intérêt et les limites de l'utilisation des fibrinolytiques.
9. Décrire les indications et les modalités d'administration des antiagrégants plaquettaires.
10. Décrire les effets indésirables et les contre-indications des antiagrégants plaquettaires.

INTRODUCTION

Diverses circonstances pathologiques peuvent s'accompagner de thrombose artérielle (infarctus du myocarde, sténose carotidienne) ou veineuse (immobilisation prolongée, anesthésie, insuffisance cardiaque... etc.). Les anticoagulants permettent de prévenir la formation ou l'extension du caillot et d'empêcher sa complication majeure, l'embolie, en agissant sur les diverses étapes d'activation qui conduisent à la transformation du fibrinogène en fibrine.

Les antiagrégants plaquettaires sont utilisés surtout à visée préventive et les fibrinolytiques permettent une désobstruction pharmacologique dont le but est de rétablir rapidement la perfusion tissulaire.

LES ANTICOAGULANTS

1. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE :

Deux voies d'activation, intrinsèque et extrinsèque, de la coagulation aboutissent à la formation d'un complexe la **prothrombinase** (facteur Stuart, proaccéléline, phospholipide et Ca^{++}) qui transforme la prothrombine en **thrombine** elle-même contrôlant la formation de la **fibrine**.

Il existe un inhibiteur physiologique de la coagulation l'**antithrombine** qui a essentiellement comme effet l'inactivation de la thrombine et du facteur X activé (Xa). cf. annexe : schéma de l'hémostase.

La synthèse de certains facteurs de la coagulation se fait par le foie : fibrinogène, proaccéléline. Cette synthèse hépatique est dépendante de la **vitamine K** en ce qui

concerne : la prothrombine, la proconvertine, le facteur Stuart, le facteur antihémophilique B (en abrégé P.P.S.B.). La vitamine K est une vitamine liposoluble apportée par l'alimentation ou synthétisée par la flore intestinale. Les sels biliaires sont indispensables à sa résorption intestinale.

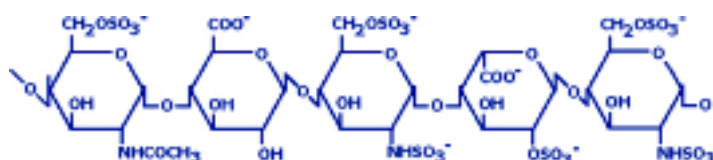
2. L'HÉPARINE :

2.1. ORIGINE ET STRUCTURE :

L'héparine non fractionnée (HNF) est un mélange hétérogène de polymères d'hydrates de carbone (glycosaminoglycanes) dont le poids moléculaire des chaînes varie entre 3 500 et 35 000 daltons ; elle est extraite de l'intestin de porc ou du poumon de bœuf sous forme de chaînes linéaires habituellement de 7 000 à 25 000 daltons. En fait, les molécules de l'HNF ont des structures moléculaires variables, de poids moléculaires variables. Cette hétérogénéité a conduit à chercher à déterminer la partie active, commune à ces molécules.

En comparant l'activité des différents polymères d'héparine, il a pu être démontré que la structure du fragment (cf. figure n° 1) qui se lie à l'antithrombine correspond à des oligosaccharides qui comportent 5 glycosaminoglycanes (pentasaccharide).

Cette structure de 5 unités saccharidiques, distribuée au hasard sur les chaînes d'héparine est responsable de



son action. C'est grâce à cette structure que l'héparine se lie à l'antithrombine et exerce ses effets anticoagulants.

L'activité fonctionnelle de l'héparine est liée à la présence de radicaux sulfates (SO_3^-) qui confèrent à l'héparine son **caractère acide** dont découlent 3 propriétés :

- son hydrosolubilité,
- la possibilité de former des sels (de sodium, de calcium, de magnésium) qui sont les formes utilisées en thérapeutique.
- la neutralisation de son activité par la protamine basique.

Le dosage des solutions commerciales repose sur la définition de Howell : l'unité d'héparine est la quantité qui permet d'**empêcher la coagulation de 1 ml de sang à 0°C pendant 24 heures**.

L'étalon international d'héparine est tel que :

1 mg = 100 Unités.

2.2. PHARMACODYNAMIE :

a. Action anticoagulante :

L'héparine agit comme cofacteur de l'antithrombine (AT). Il en résulte :

Une activité antithrombine :

L'héparine en se liant à l'AT accélère et amplifie la réaction physiologique de blocage par l'AT des sites actifs de la thrombine.

On obtient alors :

- un effet direct et immédiat par inhibition de l'action protéolytique de la thrombine nécessaire à la transformation du fibrinogène en fibrine,
- un effet indirect sur les différentes étapes contrôlées par la thrombine, notamment en inhibant : la libération de phospholipides, l'activation du facteur antihémophilique A et de la proaccéléline, et la stabilisation de la fibrine.

Une inhibition du X activé (Xa) :

Divers facteurs contribuant à la formation de la « prothrombinase » voient leur activité entravée par l'héparine. En particulier, elle entraîne une augmentation de la vitesse d'inhibition par l'AT du Xa, à des doses plus faibles que celles nécessaires à l'inactivation de la thrombine. Ce qui justifierait une utilisation au long cours à titre préventif.

b. Autres actions :

Action sur le métabolisme lipidique : l'héparine fait disparaître, in vivo, l'aspect lactescent du plasma observé pendant la digestion, en assurant la liaison lipoprotéine-lipase/substrat.

Action antiinflammatoire : modérée, non observée en clinique.

Action antiagrégante plaquettaire : obtenue seulement à des doses supratherapeutiques, car la thrombine, comme le Ca^{++} et l'A.D.P., jouerait un rôle dans l'agrégation plaquettaire.

Action sur la fibrinolyse : à condition d'être purifiée, l'héparine favorise l'activation du plasminogène responsable de la fibrinolyse.

2.3. PHARMACOCINETIQUE :

a. Métabolisme :

L'héparine diffuse partiellement dans les espaces extravasculaires. Son poids moléculaire élevé explique le fait qu'elle ne traverse ni les séreuses ni le placenta.

Par voie I.V. l'inhibition de la coagulation est immédiate se manifestant en quelques dixièmes de seconde ; le temps de coagulation devient infini. Il persiste très allongé pendant 2 à 3 h. De ces effets résulte la nécessité d'injections répétées toutes les 4 h. Sa demi-vie est d'environ 2 h 30.

Par voie sous-cutanée, l'héparinémie apparaît après 30 à 60 min, s'équilibre entre 120 et 150 min et disparaît en 8 à 14 heures.

La demi-vie de l'héparine dépend de la dose administrée.

Dose en U/kg	10	100	400	800
Demi-vie de l'activité anticoagulante	35 min	1 h	2,5 h	5 h

L'héparine est :

- neutralisée par formation de complexes avec diverses protéines plasmatiques ou par fixation sur les membranes cellulaires sanguines,
- dégradée par une héparinase hépatique,
- éliminée rapidement par filtration glomérulaire sans réabsorption.

b. Modes d'administration :

Son administration per os n'est pas possible car elle est dégradée par les enzymes digestives.

Son administration par voie I.M. n'est pas non plus possible, en raison du risque d'hématome.

Seules les voies intraveineuse et sous-cutanée sont donc utilisées.

Voie intraveineuse :

On utilise de l'héparinate de sodium (Héparine®) dosé à 50 mg/ml soit 5000 UI/ml.

L'héparine à forte dose est administrée en continue par une seringue électrique. On utilise le soluté glucosé isotonique comme support.

Voie sous-cutanée :

On utilise les sels de Ca^{++} (Calciparine®, Héparine calcique Léo®) ou des sels de Mg^{++} dosés à 250 mg/ml soit 25000 UI/ml.

L'injection doit se faire dans les parois de la ceinture abdominale.

La résorption est régulière s'effectuant en 6 à 12 h, imposant 2 injections par jour.

2.4. SURVEILLANCE BIOLOGIQUE :

Elle est nécessaire du fait :

- d'une variabilité interindividuelle,
- d'une variabilité chronologique avec une résistance relative en début de traitement suivie d'une plus grande sensibilité,
- d'une résorption sous-cutanée qui peut être variable en cours de traitement.

a. Les tests :

Le degré d'hypocoagulabilité optimum correspond à :

- Temps de Coagulation (T.C.) = 2 à 3 fois la normale,
- Temps de Howell (T.H.) = 2 à 3 fois le témoin,
- Temps de Céphaline Kaolin (T.C.K.) = 1,5 à 2,5 fois le témoin.

b. L'heure des prélèvements :

Perfusion continue : le contrôle est effectué 4 heures après le début de la perfusion, puis à intervalles réguliers.

Injection sous-cutanée : selon que l'administration d'héparine se fait toutes les 8 ou 12 heures, on prélèvera à la 4ème ou à la 6ème heure.

c. En cas d'inefficacité :

Il faut penser à un déficit congénital ou acquis en AT, ou bien à une interaction médicamenteuse (cf. plus loin).

2.5. EFFETS INDÉSIRABLES :

a. Non hémorragiques :

Réactions d'intolérance probablement de type allergique: rhinite, urticaire, asthme.

Après un traitement au long cours on a décrit une alopécie, une ostéoporose.

On a également décrit, une thrombocytopénie de survenue immédiate ou retardée (au bout d'une dizaine de jours).

b. Hémorragiques :

Cela se traduit souvent par une hématurie en général bénigne. Ce risque hémorragique qui est favorisé par le surdosage, ou la dégradation des fonctions hépatique et rénale, augmente en cas de lésion préexistante, tel un ulcère gastrique, qu'il peut révéler. Sa gravité est liée à l'abondance de l'hémorragie (hémorragie digestive) ou à sa localisation (hémorragie cérébro-méningée).

On peut lutter contre l'hémorragie en utilisant par voie intraveineuse du **sulfate de protamine** dont 1 mg neutralise 1 mg d'héparine. On réduira la dose de 50% s'il s'est déjà écoulé une heure depuis l'administration intraveineuse d'héparine.

2.6. INDICATIONS ET POSOLOGIE :

La posologie ne dépend pas de la voie I.V. ou S.C., mais du but : **curatif** 6 mg/kg/j, **préventif** 4 mg/kg/j. La posologie est généralement réduite chez le sujet âgé.

Dans le traitement curatif la posologie est à adapter en fonction des tests de surveillance.

En dehors de l'utilisation d'héparine lors de circulations extracorporelles (chirurgie cardiaque, hémodialyse) ses indications sont le traitement d'**urgence** des affections thromboemboliques et leur prévention :

a. Thromboses veineuses et embolies pulmonaires :

La fréquence de celles-ci dans les suites chirurgicales ou obstétricales, l'alitement prolongé, la prédisposition du sujet peuvent amener à établir un traitement préventif par l'héparine.

b. Thromboses cardiaques :

L'Infarctus du myocarde, à la phase aiguë, peut conduire à des thromboses veineuses et intracardiaques, ainsi qu'à des embolies artérielles.

c. Oblitération artérielle aiguë des membres :

L'héparinothérapie évite l'**extension** de la thrombose artérielle et prévient une récurrence embolique, mais, elle ne peut agir sur le thrombus artériel déjà constitué.

d. Embolie cérébrale :

Lorsque l'accident vasculaire cérébral est lié à une **embolie cérébrale** dont le diagnostic doit être **certain** (contexte de rétrécissement mitral ou de prothèses valvulaires) l'héparinothérapie ne peut-être utilisée qu'en cas :

- d'absence de troubles de la conscience,
- de déficit neurologique modéré,
- et de liquide céphalo-rachidien non hémorragique.

e. Coagulation intravasculaire disséminée (C.I.V.D.) :

En bloquant la coagulation, l'héparine empêche la consommation effrénée des facteurs de la coagulation et restitue ainsi paradoxalement, son potentiel de coagulation au sang.

2.7. CONTRE-INDICATIONS :

a. Les troubles de l'hémostase quelle qu'en soit l'origine: hémopathies hémorragiques, cirrhose... etc.

b. Lésions susceptibles de saigner : antécédent d'accident vasculaire cérébral, ulcère en poussée, rectocolite hémorragique, frottement péricardique, ...etc.

c. Endocardites bactériennes aiguës,

d. Hypersensibilité à l'héparine.

e. Antécédent de thrombopénie induite.

2.8. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

a. Réduction de l'activité :

Formation de précipités dans les flacons de perfusions d'héparine quand on leur ajoute des glucocorticoïdes, des morphiniques, des psychotropes ou des antibiotiques.

Inactivation sérique de l'héparine par l'acide ascorbique.

Les contraceptifs oraux diminuent le taux d'AT et peuvent ainsi réduire l'efficacité de l'héparine.

b. Associations dangereuses :

Il faut éviter de prescrire d'autres médicaments par voie intramusculaire à cause du risque d'hématome.

Le risque hémorragique est majoré par les anti-inflammatoires non-stéroïdiens et l'aspirine.

3. LES HÉPARINES A BAS POIDS MOLÉCULAIRES (HBPM) :

Une dépolymérisation contrôlée de l'héparine standard a permis d'obtenir des héparines de poids moléculaire plus faible mais qui comportent les pentasaccharides présents dans l'HNF et nécessaires pour se lier à l'AT.

Ces HBPM présentent la même activité inhibitrice du Xa que l'héparine mais leur activité inhibitrice de la thrombine est moindre. Elles inhibent moins les fonctions plaquettaires. Ainsi ces molécules préviennent la survenue de thromboses veineuses profondes avec un moindre risque hémorragique.

Le contrôle de l'activité anticoagulante s'effectue par le dosage de l'activité anti-Xa. Cependant, la surveillance

biologique n'est pas nécessaire en pratique courante. Les HBPM sont plus coûteuses que l'héparine standard mais l'adaptation de leur posologie est plus simple et nécessite moins de contrôles biologiques. Les HBPM ont une meilleure biodisponibilité par voie sous-cutanée que l'héparine standard. Leur demi-vie est 2 à 4 fois plus longue que celle de l'HNF. Elle peut être rallongée chez le sujet âgé ou en cas d'insuffisance rénale.

DCI	HBPM	Demi-vie plasmatique	Élimination	Biodisponibilité
Daltéparine	Fragmine®	4 h	rein	90 %
Enoxaparine	Lovénor®	4 h	rein	> 90 %
Nadroparine	Fraxiparine®, Fraxodi®	3.5 h	rein	100 %
Tinzaparine	Innohep®	90 min	rein	90 %

L'utilisation des HBPM est déconseillée dans l'insuffisance rénale sévère ; la limite définie par la clairance de la créatinine de l'ordre de 30 ml/min est importante à considérer.

Les taux circulants d'activité anti-Xa, présents au niveau plasmatique à la 24ème heure, autorisent souvent une seule injection quotidienne par voie sous-cutanée.

Des études multicentriques ont montré l'intérêt de leur indication dans la prévention des thromboses veineuses profondes au décours de chirurgie orthopédique ou de chirurgie générale.

Aux doses thérapeutiques recommandées : 0,3 ml/j pour la Fraxiparine® et 0,2 à 0,4 ml/j pour le Lovénor®, ces HBPM ne modifient pas de façon notable les temps de coagulation.

Elles ont pratiquement les mêmes contre-indications que l'HNF.

Le passage placentaire n'a pas été bien documenté mais la daltéparine et l'énoxaparine ne traversent pas la barrière placentaire aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse.

4. LES ANTIVITAMINES K (AVK) :

4.1. GÉNÉRALITÉS ET STRUCTURE :

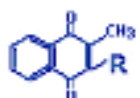
Vers 1920, Schöfield, vétérinaire canadien, a remarqué des troubles hémorragiques chez du bétail nourri de trèfle avarié. Le trèfle sec non avarié contient de la coumarine de propriétés voisines de la vitamine K. La décomposition du trèfle conduit à l'union de deux molécules de coumarine formant le dicoumarol principe responsable de ces hémorragies, qui isolé en 1934, présente une analogie structurale avec la vitamine K, analogie à la base de son action antivitaminique.

Les dérivés coumariniques :

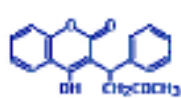
- Warfarine = Coumadine®
- Acénocoumarol = Sintrom®

Les dérivés de l'indane-dione :

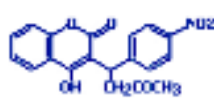
- Phénindione = Pindione®
- Fluindione = Préviscan®.



Vitamine K 1



Coumadine



Acénocoumarol

4.2. PHARMACODYNAMIE :

Par leur analogie structurale, les AVK perturbent la réduction de la vitamine K cofacteur du complexe multienzymatique qui assure la carboxylation des précurseurs des facteurs de la coagulation : P.P.S.B.. Ils réduisent ainsi l'activité de ce complexe par **antagonisme compétitif** avec la vitamine K.

L'effet hypocoagulant des AVK est progressif : il existe un temps de latence correspondant à la consommation

des facteurs P.P.S.B. précédemment synthétisés. La diminution de leur taux plasmatique dépend de leur demi-vie : VII = 4 h ; IX = 24 h ; X = 36 h ; II = 4 jours.

4.3. PHARMACOCINETIQUE :

a. Métabolisme :

La **résorption digestive** est rapide et excellente : maximale

entre 3 et 6 h, totale entre 12 h et 24 h. L'intensité de cette résorption s'explique par la **fixation très importante** sur les protéines plasmatiques (Pindione® : 70%, Sintrom® : 74%, Coumadine® : 97%) maintenant ainsi un fort gradient de concentration de la forme libre entre l'intestin et le sang.

Leur **inactivation** est hépatique, ils sont alors excrétés dans la bile, sous forme de métabolites inactifs qui éliminés dans l'intestin, subissent une déconjugaison avant d'être réabsorbés par la muqueuse intestinale subissant ainsi un cycle entéro-hépatique (notamment le Sintrom® et la Coumadine®).

L'**élimination** est essentiellement urinaire sous forme de métabolites hydroxylés d'origine hépatique ou sous forme intacte pour le Sintrom®. Les dérivés de l'Indane-Dione colorent les urines en rouge.

Les AVK traversent le **placenta** et passent dans le **lait**.

Ainsi dans le métabolisme des AVK, le **foie** apparaît avoir un rôle dominant avec un degré d'affinité pour la cellule hépatique variable selon l'individu, soumis à des influences extrinsèques (cf. les Interactions Médicamenteuses) et intrinsèques (Etat Réfractaire Familial).

b. Modalités d'administration :

L'administration des AVK est toujours orale.

Action	Produits	T 1/2 (h)	Maximum d'action (h)	Durée d'action (h)
Intermédiaire	Sintrom®	8.7	24 à 36	48 à 72
	Pindione®	5	18 à 24	72 à 92
	Préviscan®	31	24 à 48	48 à 72
Retardée et prolongée	Coumadine®	36 à 42	36 à 60	96 à 120

Cependant on ne peut définir de posologie standard à cause des variations individuelles. Dans tous les cas, il ne faut jamais administrer de dose de charge.

4.4. SURVEILLANCE BIOLOGIQUE :

Cependant on ne peut définir de posologie standard à

cause des variations individuelles. Dans tous les cas, il ne faut jamais administrer de dose de charge.

Test analytique :

Le Temps de Quick (TQ) ou Taux de Prothrombine doit être compris entre 25% et 35%. Il dose la prothrombine, la proconvertine, le Stuart mais pas le facteur antihémo-philique B. **L'INR** ou international normalized ration égal à (TQ malade/TQ témoin)/ISI, ISI étant l'index de sensibilité international du réactif utilisé, doit être entre 2 et 3 le plus souvent, supérieure à 3 en cas de prothèse valvulaire mécanique ou d'embolies systémiques récidivantes.

Lors du relais de l'héparinothérapie par les AVK, il est nécessaire de maintenir l'héparinothérapie jusqu'à l'obtention d'un INR >2.

4.5. EFFETS INDÉSIRABLES :

a. Non hémorragiques :

- Dérivés Coumariniques :
Troubles digestifs à type de gastralgies, vomissements, diarrhée ; urticaire ; alopecie (Coumadine®) ; ulcérations buccales (Sintrom®).
- Dérivés de l'Indane-Dione :
Réactions d'hypersensibilité ; exceptionnellement néphrite interstitielle aiguë ou hépatite mixte par infiltration lymphoplasmocytaire.

b. Hémorragiques :

Ces accidents sont le fait d'une posologie excessive, d'une surveillance biologique défectueuse ou d'interactions médicamenteuses potentialisatrices. Cela impose l'arrêt de l'administration des AVK et selon la gravité de l'hémorragie, il faudra administrer de la vitamine K, du sang frais ou de la fraction P.P.S.B. dont l'injection intra-veineuse est d'une efficacité immédiate.

4.6. INDICATIONS :

Leur utilisation se fait dans le cadre de la **prévention** des maladies thrombo-emboliques et souvent en relais à une héparinothérapie.

a. Indications cardiologiques :

Cardiopathies mitrales avec fibrillation auriculaire.

Askey : « Sans anticoagulant, un risque d'embol tous les 7 mois ; sous anticoagulant, tous les 7 ans ».

Réduction d'une fibrillation auriculaire.

Quelle qu'en soit l'étiologie, cela impose un traitement anticoagulant préalable de 2 à 3 semaines.

Le port de prothèse valvulaire.

Traitement à vie.

L'infarctus du myocarde (I.D.M.).

L'utilisation au long cours des AVK à titre préventif est assez discutée. Ils sont souvent préconisés pour une durée de 2 ans au décours d'un I.D.M., surtout s'il s'y associe, une insuffisance cardiaque ou des troubles du rythme.

b. Indications non cardiologiques :

Prévention des thromboses veineuses chez les sujets alités de façon prolongée dans les suites chirurgicales et obstétricales, et ce d'autant plus qu'il existe des facteurs de risque comme les varices ou les hémorroïdes.

Syndrome thrombo-embolique : phlébite profonde ou superficielle, embolie pulmonaire. Comme relais de l'héparinothérapie.

4.7. CONTRE-INDICATIONS :

En plus des contre-indications générales aux anticoagulants déjà cités pour l'héparine, il faut signaler :

- L'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique graves à cause de leur métabolisme.
- La grossesse. Les AVK traversent le placenta et exposent à des hémorragies néonatales gravissimes majorées par l'immaturité hépatique. Il existe un risque tératogène : hypoplasie des os du nez, atteintes épiphysaires.
- L'allaitement.

4.8. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Fréquentes, ces interactions se font par des mécanismes très divers. L'information du patient est **indispensable**.

a. Potentialisation des AVK :

Dépression de l'hémostase à un autre niveau : les anti-inflammatoires non-stéroïdiens dépriment l'agrégation plaquettaire.

Diminution de l'apport de vitamine K : destruction de la flore intestinale synthétisant la vitamine K par des antibiotiques à large spectre : chloramphénicol, tétracyclines et surtout néomycine.

Diminution de la synthèse hépatique de P.P.S.B. : salicylés ; ac. méfénamique ; quinidine ; quinine ; paracétamol ; mercaptopurine.

Diminution du catabolisme hépatique des AVK : chloramphénicol ; allopurinol ; cimétidine.

Diminution de la clairance rénale des AVK : probénécide.

Augmentation de la fraction d'AVK libre, liée à un déplacement de l'AVK de son transporteur, l'albumine, par un médicament ayant le même site de fixation, mais une affinité plus marquée : diphenylhydantoïne ; fénofibrate ; clofibrate ; sulfamides ; miconazole ; anti-inflammatoires non-stéroïdiens.

Exemple : la Coumadine® liée à 97% aura une concentration de sa forme libre (et en même temps active) doublée si le taux de sa liaison passe seulement à 94%.

b. Antagonisme des AVK :

Diminution de la résorption digestive des AVK : anti-acides gastriques ; cholestyramine ; sucralfate.

Augmentation de la synthèse hépatique de PPSB : oestrogènes.

Induction enzymatique augmentant le catabolisme des AVK : barbituriques ; rifampicine ; griséofulvine ; phénytoïne.

5. LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX (NACO)

Les molécules actuellement disponibles sont :

- les xabans : rivaroxaban (Xarelto®), apixaban (Eliquis®) ;
- le dabigatran (Pradaxa®).

Le mécanisme d'action des xabans passe par une inhibition directe et réversible du facteur Xa ; celui du dabigatran consiste en une inhibition spécifique et réversible du facteur IIa.

Ils ont tous un délai d'action rapide mais non immédiat, de l'ordre de 2 à 4 heures, et une demi-vie plus courte que celle des AVK, de l'ordre de 12 heures.

L'élimination rénale varie de 30 à 66% pour les xabans

et est de 80% pour le dabigatran. Ainsi, le dabigatran est contre-indiqué en cas de clairance de la créatinine < 30ml/min et les xabans en cas d'insuffisance rénale sévère à 15 ml/min.

Les effets indésirables des NACO sont en 1^{er} lieu les hémorragies dont la fréquence est similaire à celle des AVK. Les effets non hémorragiques incluent les troubles digestifs, les troubles hépatiques, les effets cutanés et la thrombopénie.

Des interactions médicamenteuses sont aussi possibles avec les NACO mais leur nombre est nettement moins important que celles des AVK. Deux types d'interactions sont actuellement décrits :

- modification de l'absorption des NACO par modification de la production de la P-glycoprotéine sous l'influence des médicaments inducteurs (rifampicine) ou inhibiteurs (amiodarone, quinidine, vérapamil, kétocozazole);
- modification du métabolisme hépatique des xabans sous l'effet des médicaments inducteurs (rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital) et inhibiteurs (kétoconazole et autres antifongiques azolés, ritonavir, érythromycine, clarithromycine) du cytochrome P450 3A4.

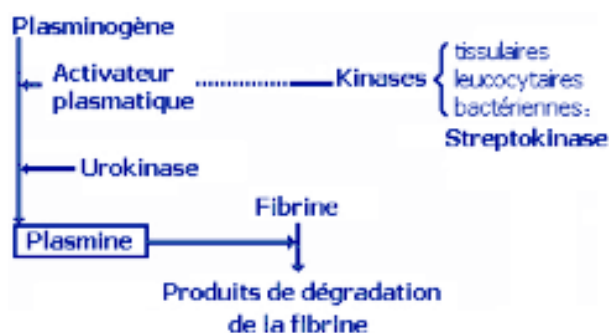
LES FIBRINOLYTIQUES

1. INTRODUCTION :

L'absence de thrombose dans l'organisme, à l'état normal, est due à l'existence du processus physiologique de la **fibrinolyse** qui détruit au fur et à mesure la fibrine formée.

La plasmine (fibrinolysine) est l'enzyme protéolytique qui hydrolyse la fibrine.

Ainsi le traitement fibrinolytique consiste à accélérer l'activation du plasminogène en plasmine, dans le but de dissoudre un caillot **récemment** formé dans le système circulatoire afin de restituer la perfusion tissulaire correspondante. Un traitement héparinique lui est toujours associé afin de d'éviter la réocclusion de l'artère.



2. LES THROMBOLYTIQUES DE 1^{RE} GÉNÉRATION

2.1. LA STREPTOKINASE (STREPTASE®) :

Il s'agit d'une substance peptidique extraite des cultures de streptocoque bêta-hémolytique ; elle est, donc, très antigénique. Après administration intraveineuse, elle se lie au plasminogène pour former un complexe qui active le plasminogène en plasmine.

2.2. L'UROKINASE :

Extraite de l'urine humaine, cette protéine est plus coûteuse à cause de son extraction plus difficile. Cependant son origine humaine réduit le risque antigénique.

Sa demi-vie est aussi courte que celle de la streptokinase : quelques minutes.

3. LES NOUVEAUX THROMBOLYTIQUES :

3.1. L'ALTEPLASE (ACTILYSE®) :

L'altéplase (rt-PA) est actuellement produite par des techniques de biologie moléculaire. Elle est identique à l'activateur tissulaire endogène du plasminogène (t-PA). Elle favorise ainsi la transformation du plasminogène en plasmine.

Le rt-PA est un thrombolytique relativement spécifique du thrombus fibrineux qui épargne le fibrinogène circulant (contrairement à la streptokinase et à l'urokinase).

L'altéplase est rapidement éliminée de la circulation sanguine. Sa demi-vie plasmatique est de 4 à 5 minutes et son administration se fait uniquement en perfusion.

3.2. LE TENECTEPLASE (MÉTALYSE®) :

Le ténecteplase (Metalyse®) est un dérivé modifié du t-PA. Son élimination est plus lente que l'altéplase, ce qui permet de l'administrer en bolus simple au lieu d'une perfusion continue.

4. EFFETS INDESIRABLES :

Le risque antigénique propre à la streptokinase, se traduit dans un tiers des cas par des chocs anaphylactiques et impose l'adjonction d'hémisuccinate d'hydrocortisone.

Le risque hémorragique impose une surveillance clinique et biologique (TCA et fibrinogène).

Des réactions anaphylactiques ont été rapportées avec les nouveaux thrombolytiques.

5. INDICATIONS :

5.1. PRINCIPALES INDICATIONS :

L'infarctus du myocarde non compliqué : l'administration des fibrinolytiques doit être précoce (<12 heures). Cette indication est commune à toutes les spécialités.

Les embolies pulmonaires massives.

L'AVC ischémique à la phase aiguë (<4,5 heures). Seule l'altéplase est actuellement utilisée dans cette indication.

5.2. AUTRES :

- Certaines ischémies aiguës des membres.
- Thrombose récente de l'artère centrale de la rétine.

6. CONTRE-INDICATIONS :

En dehors des hypersensibilités propres à chaque thrombolytique (surtout la streptokinase), les principales contre-indications au traitement thrombolytique sont liées au risque hémorragique :

- Accident vasculaire cérébral hémorragique ou de cause inconnue quelque soit le délai de survenue.
- Accident vasculaire cérébral ischémique <6 mois.
- Lésion du système nerveux central ou néoplasie.
- Récents traumatisme majeur/crânien, intervention chirurgicale < 3 semaines.
- Saignement gastro-intestinal <1 mois.
- Risque hémorragique connu.

LES ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES

1. INTRODUCTION :

Les antiagrégants plaquettaires inhibent l'activation et l'agrégation des plaquettes. Ils sont utilisés dans la prévention primaire ou secondaire des complications thromboemboliques artérielles. On distingue :

- Les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 1 (aspirine).
- Les inhibiteurs de la voie de l'ADP (ticlopidine, clopidogrel, dipyridamole).
- Les antagonistes des récepteurs Gp IIb/IIIa (abciximab).

2. L'ASPIRINE :

L'aspirine est un inhibiteur irréversible de la cyclo-oxygénase ce qui conduit à une diminution de la production de thromboxane (proagrégant) au niveau des plaquettes et de la prostacycline (antiagrégante) au niveau de l'endothélium. (cf. cours antalgiques/ antiinflammatoires).

Seules les cellules endothéliales ayant un noyau peuvent régénérer la cyclo-oxygénase. Ainsi l'utilisation d'une faible dose d'aspirine entre 75 et 325 mg/j permet de bloquer la cyclo-oxygénase des plaquettes sans bloquer complètement la cyclo-oxygénase endothéliale : la résultante est un effet antiagrégant.

L'effet pharmacologique persiste pendant la durée de vie de la plaquette (7-10 jours).

L'aspirine allonge le temps de saignement de façon très variable selon les individus.

Ses principales indications sont la prévention :

- des complications secondaires cardiovasculaires et cérébro-vasculaires chez les patients présentant une maladie athéromateuse ischémique (par ex. : infarctus du myocarde, angor stable et instable, accident vasculaire cérébral, constitué ou transitoire, d'origine ischémique).
- des événements thromboemboliques après chirurgie ou intervention vasculaire tels que angioplastie coronaire transluminale, pontage aorto-coronarien, endartériectomie carotidienne, shunt artério-veineux.

3. LE DIPYRIDAMOLE (PERSANTINE®) :

Préconisé initialement comme coronarodilatateur, il inhibe l'agrégation plaquettaire par augmentation du taux d'A.M.P. cyclique et inhibition de la production d'ADP. Il n'est efficace qu'en cas d'association à l'aspirine.

4. LES THIENOPYRIDINES :

Ce sont des prodrogues qui inhibent de manière irréversible le récepteur P2Y₁₂ de l'ADP.

4.1. LA TICLOPIDINE (TICLID®) :

Son effet se manifeste après 2 à 3 jours. L'administration de ticlopidine a été limitée par la survenue de neutropénies et d'aplasies médullaires. Une surveillance de l'hémogramme tous les 15 jours pendant les 3 premiers mois du traitement est recommandée.

4.2. LE CLOPIDOGREL (PLAVIX®) :

Son effet anti-agrégant est plus puissant que celui de la ticlopidine et sa tolérance digestive et hématologique est meilleure.

Il est transformé en métabolite actif au niveau du foie, essentiellement, par CYP2C19. Ainsi, son action est retardée et l'initiation du traitement se fait souvent par une dose de charge afin de raccourcir le délai d'action.

Certains inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole, esoméprazole...), métabolisés par les mêmes cytochromes que le clopidogrel, diminuent l'efficacité du clopidogrel.

Il est principalement indiqué dans :

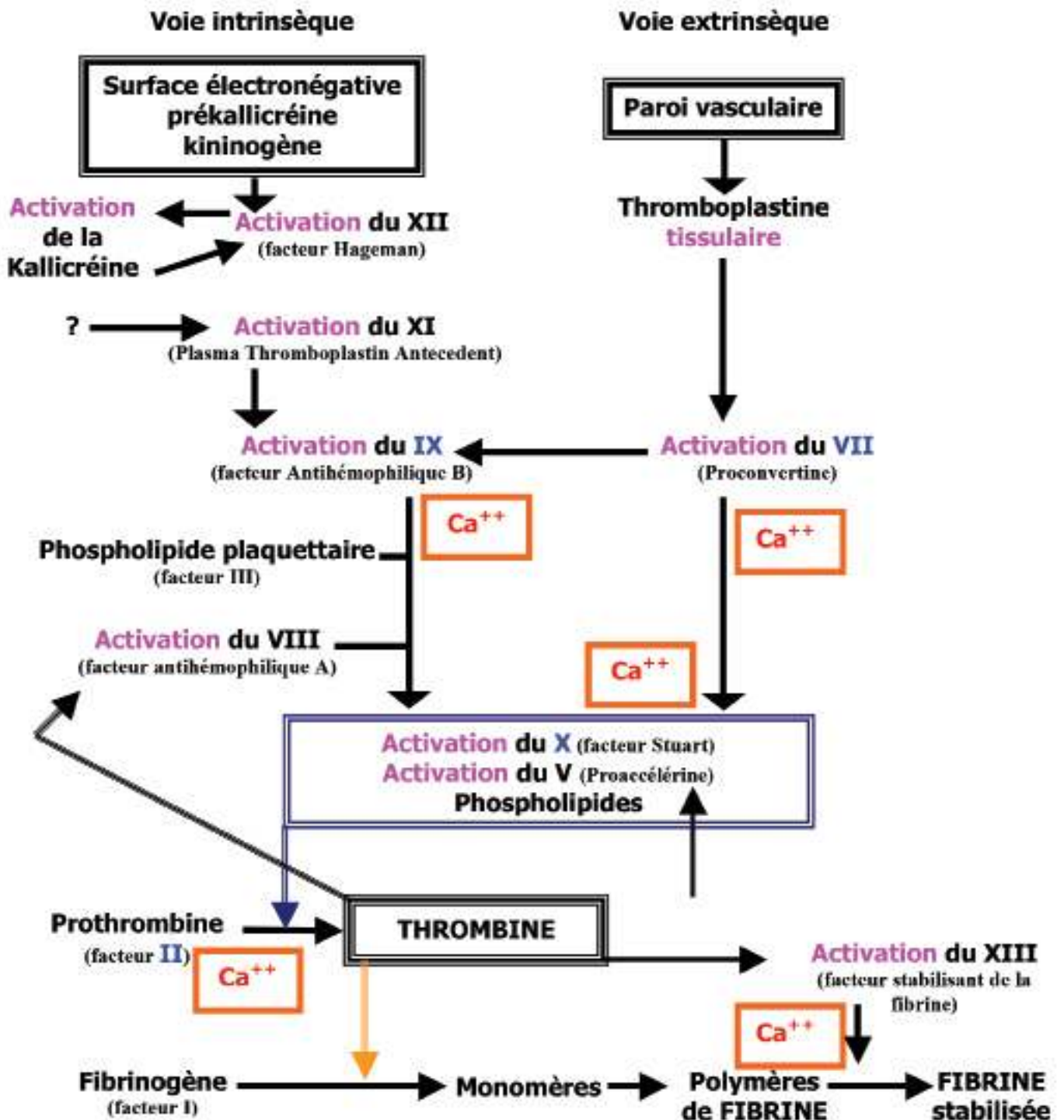
- le syndrome coronarien aigu avec ou sans sus-décalage ST.
- l'accident vasculaire cérébral ischémique, constitué ou transitoire.
- l'artériopathie oblitérante chronique des membres inférieurs.

5. LES INHIBITEURS DU RECEPTEUR GPIIb/IIIa :

Ils sont utilisés par voie intraveineuse ou intracoronaire dans le syndrome coronarien aigu lorsqu'une revascularisation endovasculaire précoce est envisagée. Leurs effets indésirables sont dominés par les saignements et les thrombopénies.

Ils ne sont pas commercialisés en Tunisie.

ANNEXE : PHYSIOLOGIE DE L'HÉMOSTASE



TESTS D'ÉVALUATION

Question n° 1. Décrire le mécanisme de l'action anticoagulante de l'héparine.

Question n° 2 : Qu'est-ce qui permet aux héparines de bas poids moléculaire malgré la dépolymérisation à l'origine de leur fabrication, de garder un effet anticoagulant ?

Question n° 3 : Quels anticoagulants sont contre-indiqués chez la femme enceinte durant la grossesse ?

Question n° 4 : Par quel mécanisme passe l'effet antiagrégant plaquettaire de l'aspirine ?

Question n° 5 : Citez un exemple de potentialisation des antivitamines K.

Question n° 6 : Citez deux contre-indications de la fibrinolyse.

MÉDICAMENTS DES TROUBLES DU RYTHME

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Identifier le mécanisme d'action de chaque antiarythmique.
2. Décrire les effets indésirables de chaque antiarythmique.
3. Indiquer la ou les indications spécifiques à chaque antiarythmique.
4. Déterminer les règles d'utilisation pratique des antiarythmiques.
5. Indiquer les principales contre-indications de chaque antiarythmique.

INTRODUCTION

Les troubles du rythme sont des causes importantes de mortalité cardiovasculaires. Ils peuvent être engendrés par différentes causes pathologiques et parfois pharmacologiques. Le choix du médicament à utiliser dépend du type de trouble et du mécanisme qui l'a engendré.

Les antiarythmiques sont des substances susceptibles de prévenir ou de réduire un trouble du rythme cardiaque en modifiant les propriétés électrophysiologiques des cellules cardiaque en agissant sur la cinétique transmembranaire des ions.

1. PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES DU RYTHME :

La contraction cardiaque est consécutive à la propagation d'un potentiel d'action (PA) engendré par la mobilisation à travers la membrane cellulaire de plusieurs ions notamment le Na^+ , le K^+ , le Cl^- et le Ca^{2+} .

La propagation du PA des oreillettes vers les ventricules se fait de façon harmonieuse grâce à l'organisation du tissu nodal et à l'existence d'une période réfractaire durant laquelle la cellule qui s'est contractée n'est plus excitable.

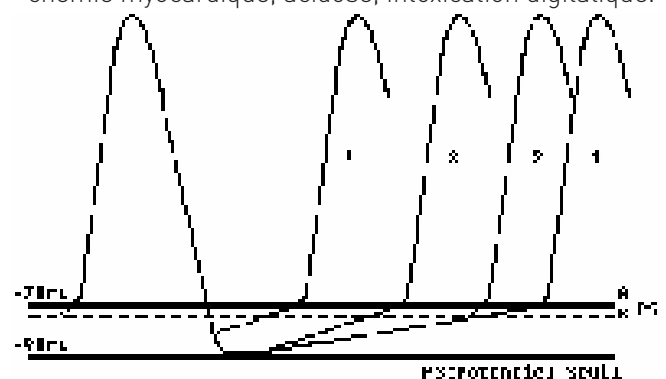
Cette organisation de l'excitabilité cardiaque impose l'alternance « systole – diastole » entre les 2 types de cavité cardiaques, engendrant une mobilisation optimale du courant circulatoire.

Plusieurs phénomènes peuvent engendrer des troubles du rythme, qui peuvent perturber le fonctionnement normal de la contraction cardiaque.

A. TROUBLES DE L'AUTOMATISME :

ils peuvent être dus à :

- un potentiel seuil abaissé (de A à B) : hypocalcémie ;
- une augmentation de la pente de dépolarisation diastolique lente : catécholamines, hypokaliémie, médicaments interférant avec les canaux potassiques ;
- potentiel diastolique réduit : ischémie myocardique, acidose ;
- pace-maker ectopique jusque-là quiescent et qui échappe à la cadence du rythme sinusal suite à des perturbations pathologiques ou pharmacologiques : ischémie myocardique, acidose, intoxication digitalique.



B. TROUBLES DE LA CONDUCTION :

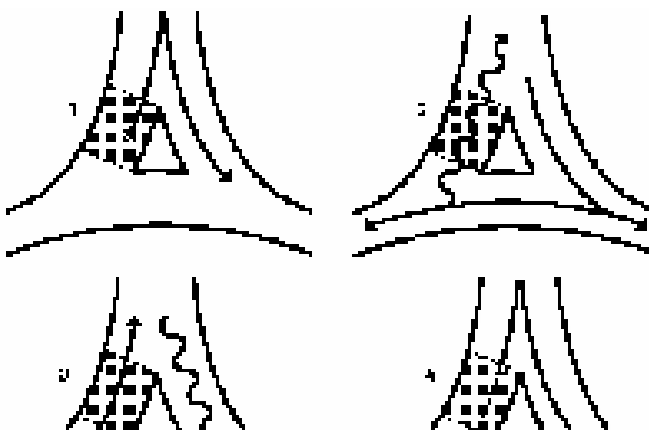
- **LES BLOCS DE CONDUCTION** sont de divers types et peuvent être secondaires à des étiologies pathologiques ou pharmacologiques : ischémie, fibrose, hyperkaliémie, intoxication digitalique, bêtabloquants, inhibiteurs calciques.

- **LES PHÉNOMÈNES DE RÉENTRÉE** surviennent quand l'onde d'activation, après avoir dépolarisé la plus grande partie du myocarde, est capable de le réexciter alors qu'il vient de sortir de sa période réfractaire.

L'activation physiologique dépend à chaque niveau du synchronisme conductionnel et par conséquent de l'homogénéité des périodes réfractaires. Mais si une portion de tissu myocardique lésé est encore en période réfractaire lorsque se présente l'activation suivante (1), il s'établit un bloc unidirectionnel sur cette voie.

Le courant d'activation contournera l'obstacle par les voies adjacentes (2).

Un court instant plus tard, lorsque la voie lésée aura complètement achevé sa repolarisation, le courant d'activation pourra la traverser dans le sens inverse et activer la zone saine en amont : c'est l'activation rétrograde (3). Ainsi peuvent s'établir des rythmes circulaires ou réciproques très rapides et auto-entretenus (4).



Ces rythmes s'observent soit sur des circuits microscopiques, intranodaux par exemple, et l'on parle alors de microréentrées, soit sur des circuits de grandes dimensions, entre les branches du faisceau de His par exemple et l'on parle alors de macroréentrées. De tels rythmes, notamment lorsqu'ils deviennent autonomes, peuvent réaliser une tachycardie ventriculaire.

2. CLASSIFICATION ET MODE D'ACTION DES ANTIARYTHMIQUES

Les antiarythmiques sont classés en quatre classes sur des données d'électrophysiologie. La classification des antiarythmiques la plus connue, celle de Vaughan-Williams, divise la classe médicamenteuse en quatre groupes selon le type de courant ionique bloqué.

CLASSE I : LES BLOQUEURS DU CANAL SODIQUE RAPIDE (INa)

Ils diminuent la vitesse d'entrée du sodium au cours de la première phase du potentiel d'action, et ralentissent

la vitesse de conduction de l'influx électrique.

On a sous-classé les anti-arythmiques de classe I en trois groupes selon leur action sur la durée du potentiel d'action (en relation avec une action associée variable sur les canaux potassiques)

• **LA CLASSE IA** : prolongation de la conduction et de la repolarisation (allongent la durée du potentiel d'action):
o les quinidiniques
o le disopyramide.

Ils peuvent provoquer un allongement de l'intervalle QT dépendant de la dose, de la susceptibilité individuelle et de la kaliémie. Ils font donc courir le risque de torsades de pointes.

• **LA CLASSE IB** : peu d'effet sur la conduction et raccourcissement de la repolarisation (diminuent la durée du potentiel d'action) :

- la phénytoïne (peu utilisée en pratique courante),
- le chlorhydrate de lidocaïne,
- le chlorhydrate de mexilétine (dérivé méthylé du précédent).

• **LA CLASSE IC** : altération de la conduction, mais peu d'effet sur la repolarisation (durée du potentiel d'action inchangée):

- flécaïnide
- cibenzoline
- propafénone.

Les inconvénients communs des produits de la classe I sont les effets arythmogènes et l'effet inotrope négatif.

CLASSE II : BÊTABLOQUANTS

Ils sont utiles dans les troubles du rythme des coronariens et d'une façon plus générale dans les troubles du rythme dépendant de l'activation sympathique.

CLASSE III : LES BLOQUEURS DES CANAUX POTASSIQUES

Ils allongent de manière homogène le potentiel d'action et l'intervalle QT :

- l'amiodarone
- le sotalol

CLASSE IV : INHIBITEURS CALCIQUES

Seuls le diltiazem et le vérapamil sont indiqués dans certains troubles du rythme supraventriculaires.

AUTRES ANTIARYTHMIQUES

Les digitaliques.

L'atropine est utile dans les troubles du rythme liés à une hypertonie vagale.

2.1 CLASSE IA :

Ils sont représentés par les quinidiniques (chef de file) et par le disopyramide.

Mécanisme d'action :

La quinidine réduit essentiellement le courant entrant sodique, mais aussi le courant sortant potassique. Elle freine l'activité de l'ATPase Na^+/K^+ dépendante membranaire.

De ce fait, elle déprime l'automaticité en diminuant la pente de dépolarisation diastolique lente des cellules pacemaker à réponse rapide, et diminue la vitesse de

conduction à tous les étages du myocarde.

La quinidine a un effet parasympatholytique qui explique certaines accélérations de la fréquence cardiaque.

Le disopyramide diminue la pente de dépolarisation diastolique lente des cellules du système His-Purkinje et déprime la vitesse de conduction à l'étage ventriculaire. Il a une activité parasympatholytique importante.

Outre ses propriétés électrophysiologiques, la quinidine provoque une dépression de la force contractile (inotrope négatif) du myocarde aux fortes doses et une vasodilatation périphérique.

Le disopyramide possède également un léger effet inotrope négatif sur le cœur sain, qui se majore en cas d'insuffisance cardiaque.

Profil électrocardiographique : Allongement de la durée du PR, QRS, et QT.

Pharmacocinétique:

La quinidine est bien résorbée par voie orale. La biodisponibilité varie de 75 à 80%. La fixation protéique est de 80%. Elle est métabolisée par le foie à 80% d'où sa toxicité en cas d'insuffisance hépatique. Elle est excrétée par le rein. Sa demi-vie plasmatique est de 7 h d'où son administration en 4 prises/j. Les formes à effet prolongé ont une demi-vie plasmatique plus longue (12 h) permettant une action plus prolongée et une réduction du nombre de prises par jour à 2.

Le disopyramide peut être administré par voie orale ou intraveineuse. Par voie orale, la résorption est rapide (pic plasmatique en 30 minutes) et bonne (80%). La fixation protéique est variable de 40 à 90%. La biotransformation hépatique intéresse environ 50% de la dose administrée. L'élimination urinaire sous forme inchangée atteint 50 à 75% de la dose imposant une réduction des doses en cas d'insuffisance rénale. La demi-vie est de 5 à 7 heures imposant 4 prises par jour.

Interactions médicamenteuses :

Le phénobarbital peut induire l'hydroxylation hépatique de la quinidine et accélère donc sa biotransformation.

La quinidine augmente la concentration plasmatique de digoxine et peut être responsable d'accidents de surdosage.

Effets indésirables

Les quinidiniques provoquent des troubles du transit intestinal : la survenue de diarrhée favorise en outre celle d'une hypokaliémie qui peut précipiter un effet proarythmique.

Le disopyramide provoque des effets atropiniques : accélération de la fréquence cardiaque, sécheresse de la bouche, dysurie, rétention d'urine, troubles de l'accommodation, diplopie et constipation.

Ces produits peuvent provoquer l'apparition d'un trouble du rythme différent de celui pour lequel ils ont été prescrits ou aggraver un trouble du rythme préexistant. Ils font courir le risque de torsades de pointes favorisées par l'hypokaliémie. Cet effet proarythmique semble survenir plus particulièrement au début du traitement, ce qui impose d'être particulièrement vigilant pendant cette période.

Par ailleurs, l'effet inotrope négatif peut aggraver une insuffisance cardiaque.

Contre-indications:

a. Absolues :

Bloc auriculoventriculaire, insuffisance cardiaque instable, hypokaliémie et hypersensibilité à la quinidine.

b. Relatives :

Bloc de branche, poussées inflammatoires au cours des cardiopathies évolutives et myasthénie.

Le glaucome et l'adénome de la prostate pour le disopyramide.

Indications

La quinidine a quasiment été abandonnée du fait de ses effets proarythmogènes. Elle est contre-indiquée chez les patients ayant une altération de la fonction ventriculaire gauche.

Le disopyramide ayant un effet atropinique est plus volontiers prescrit en cas d'arythmie survenant dans un contexte vagal ou en cas de bradycardie sinusale survenant avec un autre antiarythmique.

2.2. CLASSE IB :

Elle est principalement représentée par la lidocaïne, dont la propriété d'inhibition du courant sodique est accentuée lors de l'ischémie myocardique.

Mécanisme d'action :

La lidocaïne inhibe le canal sodique rapide responsable de la dépolarisation brutale de la phase 0.

Mais elle diminue surtout la pente de la dépolarisation diastolique lente surtout des pacemaker ventriculaires ectopiques des cellules de Purkinje.

Aux fortes concentrations, la lidocaïne est responsable d'un effet inotrope négatif et d'effets neurologiques centraux car elle passe la barrière hémato-méningée.

Profil électrocardiographique : Les intervalles PR, QRS et QT ne sont pas modifiés.

Pharmacocinétique :

Subissant un important effet du premier passage hépatique (80% de la dose), la lidocaïne n'est utilisée que par voie parentérale.

Après administration I.V., la lidocaïne se distribue très rapidement surtout au niveau du myocarde, d'où une action très rapide (30 secondes environ). Après la dose de charge par I.V. directe (1mg/kg), son action doit être immédiatement relayée par une perfusion à débit constant de 25 mg/kg/j pour obtenir une action stable.

Le pourcentage de fixation aux protéines plasmatiques est de 60%.

La biotransformation hépatique et l'élimination urinaire rapides sont responsables d'une demi-vie courte d'environ 2 heures.

Par voie I.M., l'effet antiarythmique est d'apparition plus lente mais est plus durable (1 à 2 heures).

Effets indésirables :

- Les troubles cardio-vasculaires : bradycardie, aggravation d'un bloc auriculoventriculaire, effet inotrope négatif aux fortes doses, sont rares.

- Les troubles neuropsychiques sont les plus graves et les plus fréquents: agitation, troubles visuels et auditifs, paresthésies, délire, syndrome confusionnel, crises convulsives, voire coma. Ces troubles sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Tous ces effets indésirables peuvent être évités par une diminution des doses chez les personnes âgées et en cas d'insuffisance hépatique.

Contre-indications :

Allergie connue.

Insuffisance cardiaque congestive.

Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire.

Antécédents neuropsychiques graves.

Troubles hépatiques graves.

Indications :

La lidocaïne s'est imposée comme le traitement parental de choix dans les arythmies à l'étage ventriculaire, et en particulier, celles qui apparaissent au décours d'un infarctus du myocarde aigu.

2.3. CLASSE IC:

Le chef de file est le flécaïnide.

Mécanisme d'action :

La flécaïnide est un puissant bloqueur des canaux sodiques.

La durée du potentiel d'action et la période réfractaire sont prolongées dans le muscle ventriculaire, mais raccourcies dans les fibres du tissu de conduction spécialisé. L'automatisme sinusal est ralenti par la flécaïnide. La conduction à travers le nœud auriculoventriculaire et le système de conduction hissien est ralentie.

Profil électrocardiographique : Allongement de la durée du PR et QRS

Pharmacocinétique :

Le pic plasmatique de la flécaïnide survient 2 à 4 heures après administration orale. Le métabolisme hépatique est prédominant (70 %).

Environ 30 % de la dose administrée sont éliminés dans les urines sous forme inchangée. La demi-vie se situe entre 7 et 27 heures. Elle est allongée en cas de cirrhose ou d'insuffisance rénale.

Effets indésirables :

La flécaïnide peut être responsable de vision floue, de céphalées et d'ataxie.

La fréquence cardiaque peut diminuer chez les patients souffrant de dysfonction sinusale.

La flécaïnide a un effet inotrope négatif. Une exacerbation des signes d'insuffisance cardiaque est donc possible.

Un effet proarythmique (apparition ou exacerbation d'arythmies ventriculaires) a

été évoqué chez les patients souffrant d'ischémie myocardique ou de dysfonction ventriculaire gauche.

Contre-Indications :

Est contre-indiqué en cas :

- d'infarctus du myocarde,

- d'insuffisance cardiaque décompensée,

- de bloc de branche gauche complet, de bloc auriculo-ventriculaire du 2ème et du 3ème degré.

Indications :

La flécaïnide est efficace dans le traitement de nombreuses arythmies supraventriculaires. Elle est indiquée dans le traitement et la prévention des récidives des troubles du rythme ventriculaires documentés, symptomatiques et invalidants. Le traitement doit être commencé en milieu hospitalier. Il peut être utilisé par voie orale ou voie I.V.

2.4. CLASSE II(CF. COURS LES ANTIHYPERTENSEURS) :

Leur propriété commune est liée à leur effet adrénolytique bêta et à leur action au niveau du nœud auriculoventriculaire. Donc plus l'hypertonie sympathique est responsable d'une arythmie, plus les bêtabloquants sont efficaces. Ceci est probablement le cas du stade aigu de l'infarctus du myocarde où les catécholamines sont libérées en quantités importantes.

Les bêtabloquants agissent en :

- diminuant l'automatisme des pacemaker par dépression de la pente de la dépolarisation diastolique lente.

- diminuant la conduction surtout dans le nœud auriculoventriculaire.

De ce fait les bêtabloquants sont indiqués dans :

- les tachycardies sinusales en rapport avec une hypertension sympathique.

- les troubles du rythme de l'hyperthyroïdie.

- les tachycardies jonctionnelles (type maladie de Bouveret).

- les extrasystoles ventriculaires neurotoniques.

2.5. CLASSE III :

Mécanisme d'action :

L'amiodarone inhibe le courant potassique sortant (phase3).

L'Amiodarone agit en :

- diminuant l'automatisme du nœud sinusal.

- diminuant la conduction au niveau de l'oreillette et du nœud auriculoventriculaire surtout en allongeant les périodes réfractaires à ce niveau.

Par ailleurs l'amiodarone riche en iode interagit avec les hormones thyroïdiennes en diminuant la transformation de T4 en T3.

Enfin, elle est peu inotrope négative et provoque une vasodilatation coronaire et périphérique.

Profil électrocardiographique : Allongement de la durée du QT.

Pharmacocinétique :

L'amiodarone peut être administrée par voie orale et intraveineuse lente.

Par voie orale, l'absorption est lente avec une variabilité interindividuelle et modification de la cinétique au cours de l'administration chronique. La fixation protéique est

importante.

La diffusion est rapide dans les tissus bien perfusés et donne lieu à une accumulation tissulaire progressive en administration chronique due à sa forte lipophilie.

La biotransformation est hépatique. L'élimination est rénale. La demi-vie est de 28 à 30 jours à l'arrêt du traitement. L'efficacité thérapeutique n'apparaît qu'après 10 à 12 jours suivant la première prise car il s'agit d'un médicament à accumulation intramyocardique.

Effets Indésirables :

Ils sont en général réversibles à l'arrêt du traitement.

Troubles ophtalmologiques : éblouissement, dépôt cornéen à rechercher systématiquement. Ce dépôt apparaît entre le 5ème et le 6ème mois et aux fortes posologies. La régression totale de ces troubles survient entre la première et la deuxième année après l'arrêt du traitement. Troubles thyroïdiens en rapport avec l'iode contenu dans **l'amiodarone** : hyperthyroïdie et plus fréquemment des hypothyroïdies.

Lésions cutanées : photosensibilisation ou pigmentation cutanée.

Troubles neurologiques rares : troubles du sommeil.

Troubles cardio-vasculaires rares : blocs auriculoventriculaires, torsades de pointe (en rapport avec la prolongation de la période réfractaire) notamment en cas de QT long congénital ou d'hypokaliémie

Troubles rares : infiltrats avec fibrose pulmonaire.

Indications :

L'amiodarone peut être indiquée pour le ralentissement ou la réduction de la fibrillation auriculaire. L'utilisation de l'amiodarone peut être envisagée comme traitement préventif des tachycardies supraventriculaires documentées. Elle peut être utilisée pour la prévention des récurrences de tachycardies ventriculaires symptomatiques, invalidantes ou menaçant le pronostic vital (le traitement doit être instauré en milieu hospitalier et sous monito-

rage).

Interactions :

Le risque de torsades de pointe est accru en cas d'association à des médicaments hypokaliémiants comme les diurétiques hypokaliémiants ou des médicaments allongeant le QT ou d'autres antiarythmiques.

L'amiodarone est un inhibiteur enzymatique, elle augmente ainsi la concentration plasmatique des substrats. L'amiodarone peut augmenter l'action anticoagulante des coumariniques.

2.6. LE VERAPAMIL ET LE DILTIAZEM (CF. COURS LES INHIBITEURS CALCIQUES) :

Ils inhibent le courant calcique entrant (phase de plateau des cellules à réponse rapide et phase 0 des cellules à réponse lente).

Les effets antiarythmiques du verapamil (Isoptine®) et du diltazem (Tildiem®) peuvent s'expliquer par :

- des effets indirects : la levée d'un spasme coronaire fait disparaître les troubles du rythme ventriculaires secondaires à l'ischémie.

- des effets directs qui passent presque exclusivement par une dépression des fibres à réponse lente du nœud auriculoventriculaire.

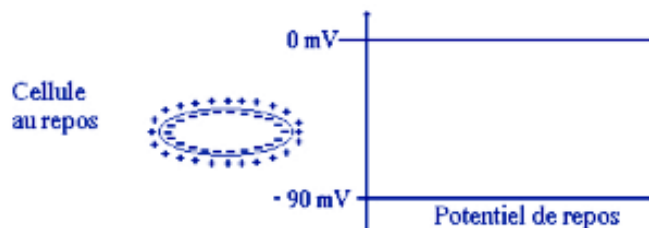
Ils sont utilisés notamment dans la tachycardie paroxysmique supraventriculaire.

ANNEXE

1. LE POTENTIEL DE REPOS :

Au repos la cellule myocardique est polarisée, c'est à dire qu'il existe une différence de potentiel de 90 mV entre les deux faces de la membrane cellulaire, le pôle négatif correspondant au versant endocellulaire.

Cette différence de potentiel est liée à la disparité des concentrations ioniques de part et d'autre de la membrane. Le milieu intracellulaire est riche en potassium, pauvre en sodium et calcium, c'est l'inverse pour le milieu extracellulaire.



2. LE POTENTIEL D'ACTION :

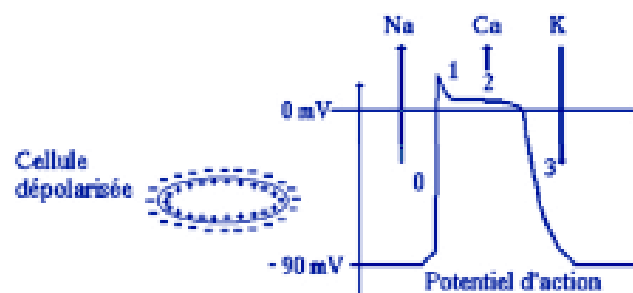
Lors d'une stimulation efficace, la cellule myocardique se dépolarise et apparaît un potentiel d'action qui comprend quatre phases :

Phase 0 de dépolarisation rapide avec entrée de sodium (courant sodique rapide),

Phase 1 de repolarisation rapide (overshoot) correspond à une sortie d'ion chlore de la cellule.

Phase 2 de repolarisation lente en plateau avec entrée lente de calcium essentiellement (courant calcico-sodique lent).

Phase 3 de repolarisation progressive avec sortie de potassium (courant potassique).



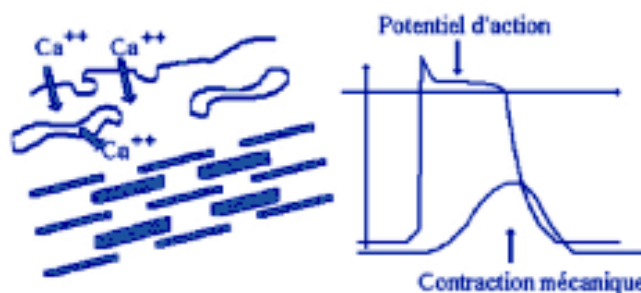
POTENTIEL D'ACTION DU MYOCYTE

3. LE COUPLAGE EXCITATION CONTRACTION :

La contractilité cardiaque dépend en grande partie du mouvement du calcium.

L'entrée du calcium dans la cellule myocardique au cours de la phase 2 (phase de repolarisation en plateau) accroît la concentration du cytoplasme en calcium ce qui déclenche la libération du calcium par le réticulum sarcoplasmique.

Le calcium diffuse vers les myofibrilles et permet l'interaction actine/myosine responsable de la contraction.

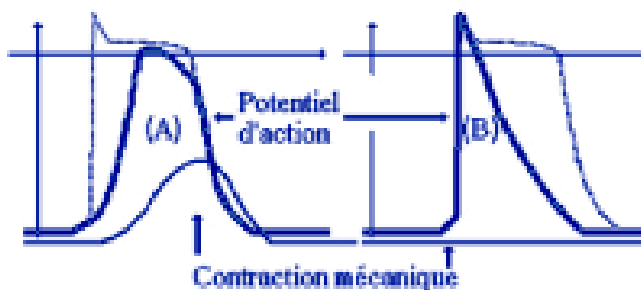


4. MODIFICATIONS PHARMACOLOGIQUES :

Ces modifications sont illustrées par les 2 schémas suivants :

Fig.(A) : La Tétrodotoxine bloque le canal sodique rapide, déprime la pente de la phase 0 et l'overshoot, mais ne modifie ni le reste du potentiel d'action, ni le phénomène mécanique.

Fig.(B) : Le Mn^{++} , le Vérapamil, la Nifédipine, le Diltiazem bloquent le canal calcico-sodique lent donc ne modifient pas les phases 0 et 1 du PA et suppriment la phase 2 du potentiel d'action et la contraction musculaire.



TESTS D'ÉVALUATION

Question N° 1. Quels sont les inconvénients communs des antiarythmiques de la classe I ?

Question n° 2 : Citez deux indications de la quinidine.

Question n° 3 : Pourquoi le disopyramide peut-il donner une sécheresse de la bouche ?

Question n° 4 : Pourquoi la lidocaïne n'est pas utilisée par voie orale ?

Question n° 5 : Pourquoi les bêtabloquants ont-ils un effet protecteur contre les arythmies lors de l'infarctus du myocarde ?

Question n° 6 : Expliquez pourquoi l'amiodarone peut donner des troubles thyroïdiens.
