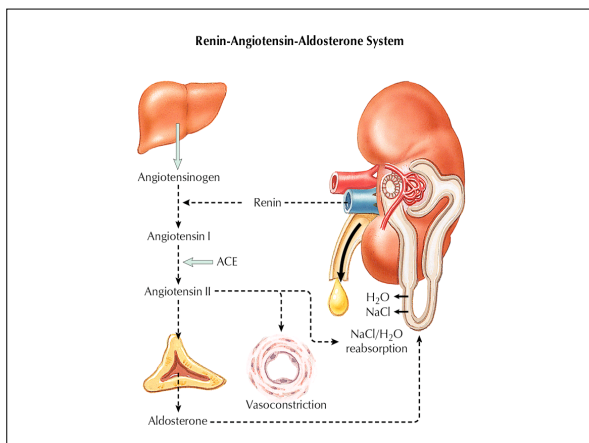


Les inhibiteurs du système
rénine - angiotensine -
aldostérone / La digoxine /
L'ivabradine

Dr Pamela Mocerì
CCA Cardiologie
mocerì.p@chu-nice.fr

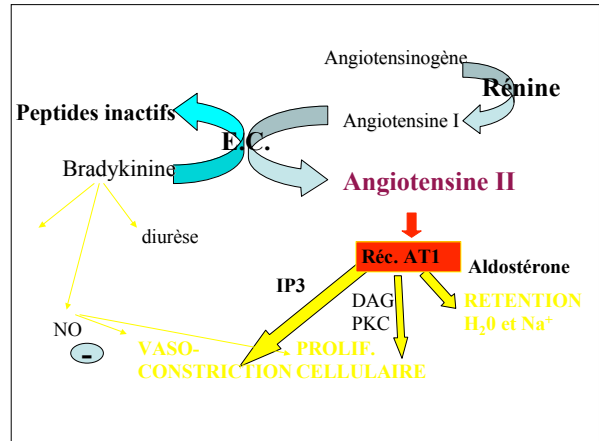
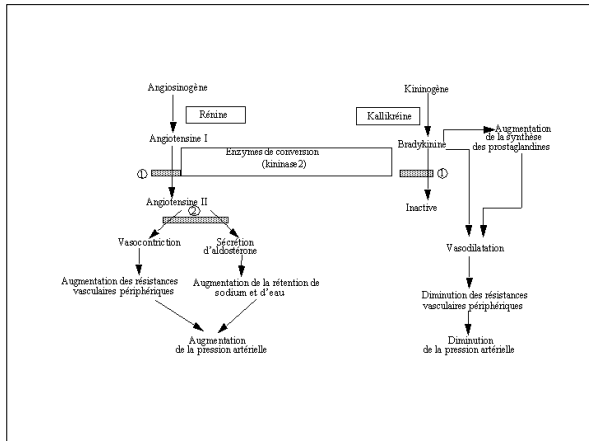
Inhibiteurs du système rénine
angiotensine

- Les Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
- Les inh des récepteurs à l'Angiotensine II
- Les inhibiteurs directs de la rénine



- L'Angiotensine II:
 - Récepteurs de type I :
 - Les principaux récepteurs
 - Vasoconstricteurs
 - Cible des ARA2 ou Sartans
 - Récepteurs de type II
 - Peu fréquents
 - Vasodilatateurs
 - Absents des cellules musculaires lisses

Localisation	AT 1	AT 2
CML	100%	0%
Hépatocyte	100%	0%
Corticosurrénale	80%	20%
Médullosurrénale	10%	90%
SNC	10%	90%



- Donc l'enzyme de conversion :
 - Est responsable de la transformation de la bradykinine en métabolite inactif
 - Transformation de l'angiotensine I en AII
 - Donc rétention hydro-sodée
 - Vaso-contriction
 - Prolifération cellulaire

- ### La Rénine
- Son seul substrat est l'angiotensinogène
 - Est sécrétée par le rein : cellules myo-épithéliales de l'artère glomérulaire efférente rénale (appareil juxta-glomérulaire)
 - Stimulée par l'hypoxie rénale, les β -stimulants, l'hyponatrémie, l'activation du sympathique

L'Enzyme de conversion

- Localisation : rein +++, cerveau, poumons
- 1 seul gène, donc variations héréditaires
- Augmentation de synthèse dans certaines pathologies
 - Cirrhose biliaire primitive
 - Sarcoidose ++

IEC

- Bloqueur du SRAA
- Mais existence d'une voie non-ECA (jusqu'à 40%) expliquant la formation d'Ang II à partir de l'Ang I, et donc un potentiel échappement aux IEC
- Voie orale
- Élimination rénale
- Soit actif directement (captopril) soit transformé en métabolite actif (enalapril)

- 1/2 vie d'élimination variable
 - En 1 à 2 prises / Jour
- Inhibition de la formation d'Ang II et de la dégradation de bradykinine
 - Anti-synthèse d'Ang II :
 - Vasodilatation
 - Pas de stimulation de la libération d'aldostérone (cortico-surrénale) donc diminution de la rétention hydro-sodée
 - Pro-bradykinine :
 - Libération de NO et vasodilatation
- Donc effet anti-hypertenseur
 - Par diminution des résistances artérielles systémiques
- Réduction de l'HVG (inhibition des effets trophiques de l'Ang II)
- Réduction de la protéinurie

Les IEC

- Suppriment la vasoconstriction de l'artériole glomérulaire efférente
 - Donc potentiel à diminuer le débit de filtration glomérulaire
 - Protection rénale et diminution de la protéinurie
- Effet anti-hypertenseur particulièrement quand le SRAA est hyperactivé : ex : régime hyposodé, diurétiques

Effets indésirables

- Insuffisance rénale / Hyperkaliémie
 - Quand le DFG est dépendant de la vasoconstriction de l'A. glom. efférente : SAR bilatérale !!
- Hypotension
- Angio-œdème
- Toux (Accumulation de bradykinine) : réaction croisée avec tous les IEC

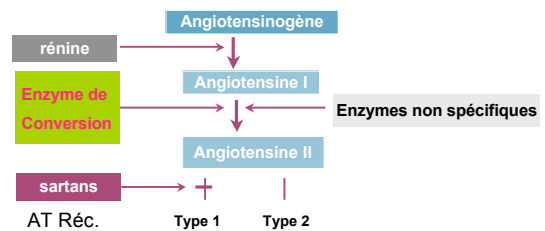


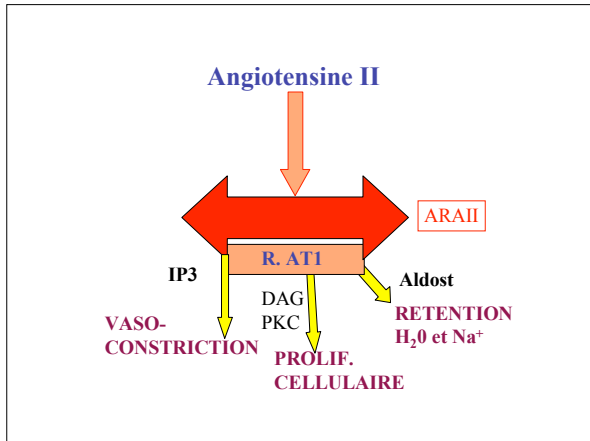
Contre-Indications des IEC

- antécédents d'œdème angioneurotique
- sténose bilatérale des artères rénales
- hyperkaliémie
- diurétiques épargnants potassiques
- Grossesse 2ème et 3ème trimestre

Les ARA2

- Même propriétés
- Efficacité équivalente
- Permet d'antagoniser également l'A2 produite par une voie non ECA
- Pas d'accumulation de bradykinine au niveau pulmonaire, donc pas de toux comme E2

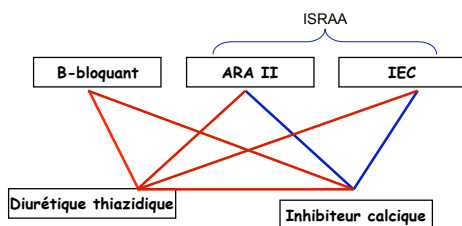




Inhibiteur direct de la rénine

- L'Aliskiren
- Nouvelle classe thérapeutique au sein des inhibiteurs du SRAA

Traitement anti-hypertenseur Les associations



Les digitaliques

- La digitale pourprée
 - Egypte ancienne
 - 1779 : Withering
- Digitoxine et Digoxine
 - La liposolubilité diminue quand le nombre de radicaux OH augmente
 - Absorption digestive passive
- Digitoxine:
 - 1 radical hydroxylé donc très liposoluble
 - Fixation protéique 90% !!!!
 - 1/2 vie d'élimination : 5 à 8 jours !!!
 - Stabilité des taux sériques = 4 à 5 1/2 vies : 20 jours
 - Fixation sur tous les tissus et Catabolisme hépatique

La digoxine

- Seul digitalique (encore) utilisé en France
- 20 à 30% de liaison protéiques
- Biodisponibilité 80% voie orale
- 1/2 vie d'élimination : 36 heures
- Elimination urinaire sous forme intacte (donc INSUFFISANCE RENALE = SURDOSAGE A PARIER +++++)

Pharmacologie

- Sensibilisation du baroréflexe
 - Inhibition sympathique
 - Stimulation vagale (donc chronotrope -)
- Inhibition de la Na⁺/K⁺-ATPase membranaire
 - Enrichissement de la cellule en Na⁺
 - Activation résultante de l'échangeur Na⁺/Ca²⁺
 - d'où augmentation du Ca²⁺ intracellulaire
 - Effet proarythmogène par raccourcissement de la période réfractaire ventriculaire
 - Effet chronotrope négatif
 - Effet inotrope positif : ↗ la conso en O₂ du myocarde

Digoxine et ECG

- La prise de digoxine en dehors de toute intoxication modifie l'ECG
 - Ralentissement du rythme sinusal
 - Abaissement du point J
 - Sous-décalage du ST en cupule
 - Onde T biphasique ou négative mais asymétrique

Indications

- Insuffisance cardiaque :
 - Effet inotrope +, chronotrope - mais ↗ MVO₂
 - Mais n'a jamais fait la preuve d'une diminution de la mortalité +++ donc efficacité symptomatique uniquement et limitée
 - Lutte contre le tonus sympathique qui est ↗ dans l'IC donc rôle vasodilatateur
- Ralentissement de la FC en FA
- Donc intérêt plutôt insuffisance cardiaque en FA avec CI (temporaire ou non) au BB (alternative)

Contre-Indications

- Insuffisance cardiaque par obstacle à l'éjection (rôle vasodilatateur qui va aggraver la pathologie) : CMH et Rao
- Trouble conducteur de haut degré / dysfonction sinusale non appareillée
- Association à d'autres traitement bradycardisants

Précautions / Conduite du traitement

1. Vérifier s'il n'existe pas d'alternative plus efficace et avec moins d'effets indésirables
2. Fonction rénale / K⁺ / Ca²⁺
 - Avant et En cours de traitement +++
3. ECG basal
4. Début du traitement : Digoxine cp à 0,25mg *1/, ou Hemigoxine (0,125mg) pour les patients âgés à risque de surdosage
5. Doser la digoxinémie quand :
 - Patient âgé
 - Insuffisant rénal
 - Association médicamenteuse à risque
 - Signe évocateur de surdosage

Ne parlons plus que de la digoxine et ...

- Hyperkaliémie : Diminution de la fixation myocardique des digitaliques donc ↘ d'efficacité
- Hypokaliémie : Effet inverse : Augmente la fixation et l'action des digitaliques
- Hypercalcémie : augmente la toxicité des digitaliques en abaissant le seuil de FV

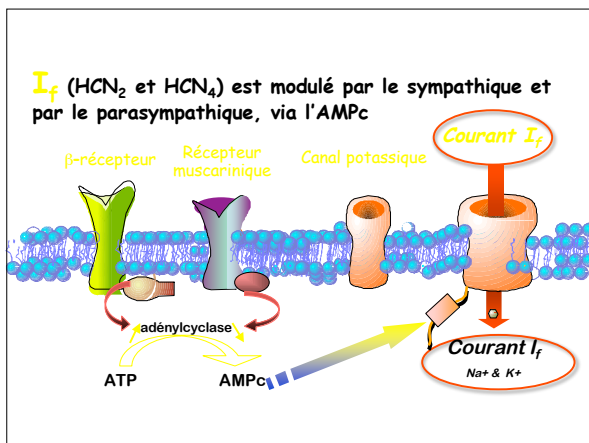
Surdosage - Digoxine

- Taux thérapeutique : 1 - 2 ng/mL / 0,6-1 dans l'IC
 - Index thérapeutique étroit ++
 - Signes pouvant apparaître dès 2,2 ng/mL
 - Susceptibilité individuelle ++
1. Troubles digestifs
 - Anorexie / Nausées - Vomissements
 2. Troubles du rythme cardiaque +++ ECG
 - Tachycardies supra-ventriculaires voire ventriculaires : TV / FV (Risque de décès ++)
 - BAV
 3. Troubles visuels / neuro
 - Dyschromatopsie / Vertiges

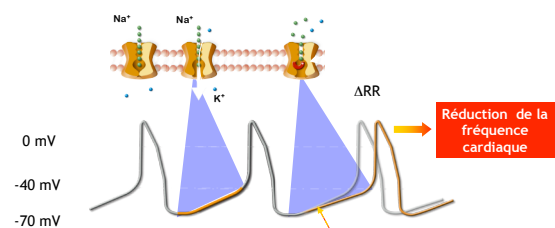
Ivabradine : Procoralan*

Traitement bradycardisant
Indication : Angor avec FC > 70/mn

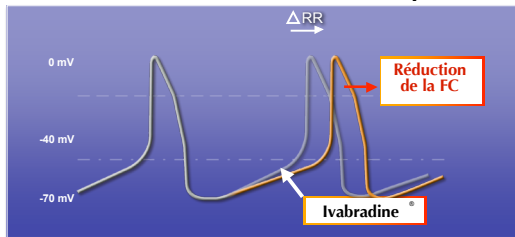
	β -Bloqueurs	Vérapamil Diltiazem	ivabradine
Fréquence cardiaque	↓↓	↓	↓
Contractilité myocardique	↓	↓	∅
Conduction	↓	↓	∅
Excitabilité	↓	∅	∅
Pression artérielle	↓	↓	∅



L'inhibition sélective du courant I_f induit une diminution de la fréquence cardiaque en réduisant la pente de dépolarisation diastolique

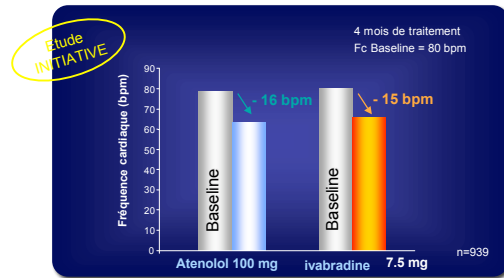


Ivabradine (Procoralan[®]) inhibition du courant I_f

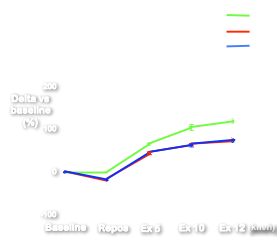


Diminution de la pente de dépolarisation lente des cellules pace maker du noeud sinusal

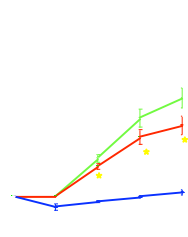
Réduction comparative de la fréquence cardiaque



Réduction similaire de la fréquence cardiaque



Absence d'effet inotrope négatif



Severe J et al. J Pharmacol Exp Ther. 1992;261:1024-1028

* P < 0.05 vs repos

* P < 0.05 vs propranolol