

# Pharmacologie

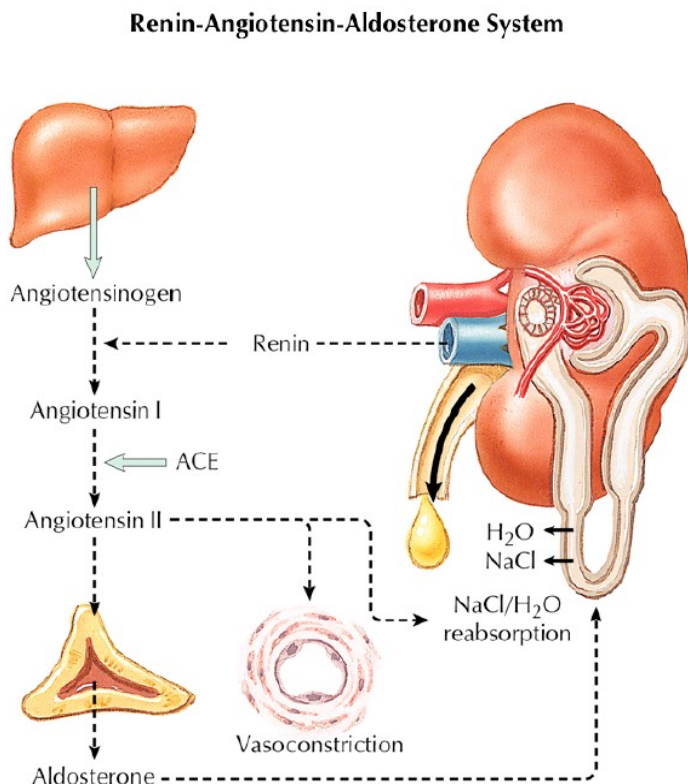
## Inhibiteurs du SRAA – Digoxine – Ivabradine

*Cette fois-ci, non seulement on vous fait un joli texte avec les illustrations intégrées (ne cachez pas votre joie), mais en plus on ne publie pas les diapos avec, comme ça on nique pas la forêt. Pour les gens qui craignent le sabotage ou qui ont l'envie de refaire le boulot en double, vous avez le droit de récupérer les diapos sur le forum de carabinsnicois, et d'admirer la dernière diapo useless que la prof n'a même pas commentée. Bon courage à tous*

### 1) Les inhibiteurs du Système Rénine – Angiotensine - Aldostérone

Ces médicaments sont regroupés en 3 classes : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs des récepteurs à l'Angiotensine II et les inhibiteurs directs de la rénine. Ils sont en général efficaces et très bien tolérés chez les patients jeunes ; on a tendance à associer ces classes pour obtenir un meilleur blocage.

#### 1) Le système Rénine – Angiotensine – Aldostérone (SRAA)



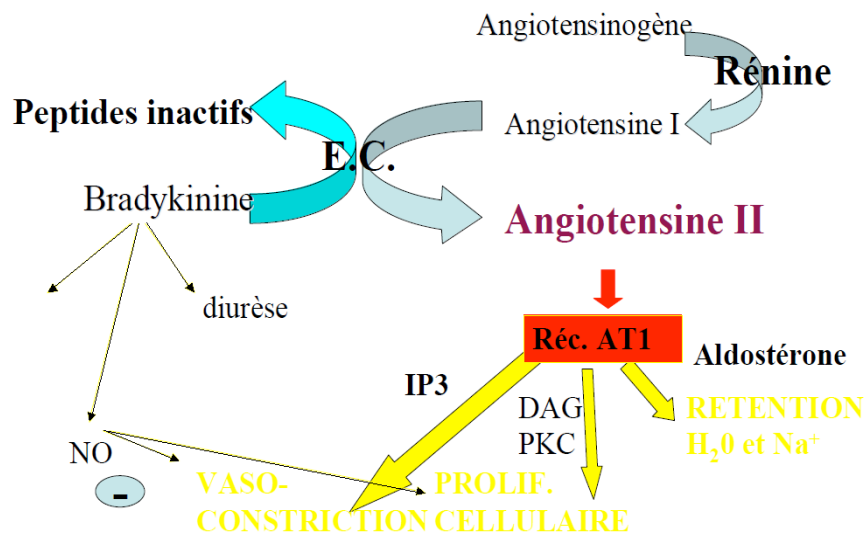
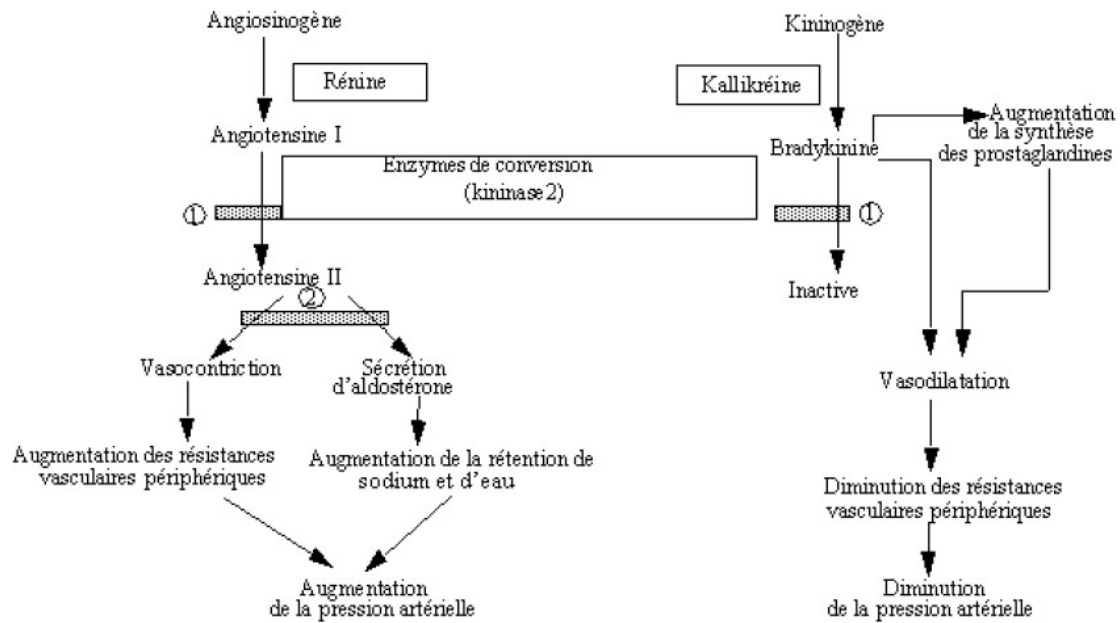
L'angiotensinogène est clivé par la rénine en angiotensine 1 puis en angiotensine 2 par l'ACE (Enzyme de Conversion de l'Angiotensine). L'A2 participe à une hyperaldostéronémie, a un rôle vasoconstricteur et un rôle de réabsorption de sel et donc d'eau (possibilité d'HTA).

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

L'angiotensine 2 possède 2 types de récepteurs (cf tableau ci-dessus) :

- Récepteurs de type I (ou AT1) : les principaux récepteurs, vasoconstricteurs, et cibles des ARA2 (voir plus loin)
- Récepteurs de type II (ou AT2) : moins fréquents, vasodilatateurs, absents des CML (cellules musculaires lisses)

De manière générale, retenez que l'angiotensine 2 a un effet vasoconstricteur.



Ces deux schémas représentent la même chose : la bradykinine aboutit à une diminution des RVP (résistances vasculaires périphériques) et une augmentation de la synthèse des prostaglandines, mais est inactivée par l'EC (Enzyme de Conversion).

L'EC transforme également l'angiotensine I en angiotensine II et participe donc à une rétention hydro-sodée ( $\Rightarrow$  HTA), une vasoconstriction et une prolifération cellulaire ( $\Rightarrow$  HVG (Hypertrophie Ventriculaire Gauche)).

La rénine a pour seul substrat l'angiotensinogène.

Elle est sécrétée par le rein (cellules myoépithéliales de l'artère glomérulaire efférente rénale (appareil juxta-glomérulaire)).

Sa sécrétion est stimulée par l'hypoxie rénale, les  $\beta$ -stimulants (catécholamines), l'hyponatrémie, l'activation du sympathique.

$\Rightarrow$  Si quelqu'un a une sténose de l'artère rénale, ça lui donne une HTA et une production de rénine augmentée (donc également plus d'angiotensine II), ce qui aggrave l'HTA. Le mécanisme pathologique va donc s'auto-entretenir.

L'EC est localisée dans le rein (+++), le cerveau et les poumons (ce qui explique qu'un effet secondaire de l'IEC soit la toux ; il faut donc parfois changer de classe d'inhibiteur).

Elle n'est "gérée" que par un seul gène, d'où des variations héréditaires et individuelles.

Sa synthèse est augmentée dans certaines pathologies (cirrhose biliaire primitive, sarcoïdose ++)

## 2) Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC)

Les IEC bloquent le SRAA, mais pas de manière totale : il existe une voie non-EC dépendante (assurant jusqu'à 40% de la formation d'angiotensine II), et donc un potentiel d'échappement aux IEC.

Ils sont utilisés par voie orale, ont une élimination rénale ; ils peuvent être actifs directement (Captopril) ou transformés en métabolites actifs (Enalapril).

*D'une manière générale, la terminaison pril signale un IEC.*

La  $\frac{1}{2}$  vie d'élimination est variable, le nombre de prises est souvent de 1 à 2 par jour.

Les IEC inhibent la formation d'angiotensine II (=> vasodilatation, arrêt de la stimulation de la libération d'aldostérone par la corticosurrénale et donc diminution de la rétention hydro-sodée) et la dégradation de bradykinine (=> libération de NO et vasodilatation).

Ils ont donc pour effets :

- Effet anti-hypertenseur (par diminution des résistances artérielles systémiques)
- Réduction de l'HVG (inhibition des effets trophiques de l'angiotensine II)
- Réduction de la protéinurie (par protection du rein)

Les IEC suppriment la vasoconstriction de l'artéiole glomérulaire efférente (ils ont donc un potentiel de diminution du débit de filtration glomérulaire). Leur effet anti-hypertenseur est particulièrement marqué quand le SRAA est hyperactivé (ex : régime hyposodé, diurétiques)

Le risque chez les personnes fragiles est de dégrader la fonction rénale par diminution du débit de filtration glomérulaire (insuffisance rénale aigüe).

### Effets indésirables

- Insuffisance rénale : le potassium n'étant plus éliminé, il y a un risque grave d'hyperkaliémie, il faut donc suivre les patients (surtout en cas de SAR (Sténose de l'Artère Rénale) bilatérale, car le débit de filtration glomérulaire est alors dépendant de la vasoconstriction de l'artère glomérulaire efférente)
- Hypotension
- Angio-oedème (voir photo : complication typique pouvant se développer en quelques jours)
- Toux (par accumulation de bradykinine au niveau des poumons, présent pour tous les IEC)



### Contre-indications

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

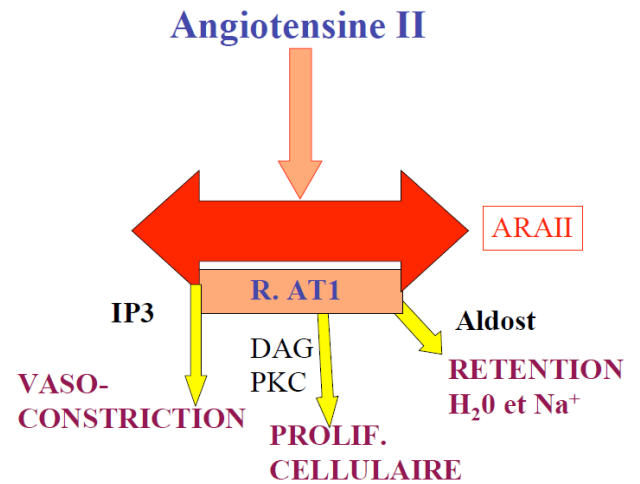
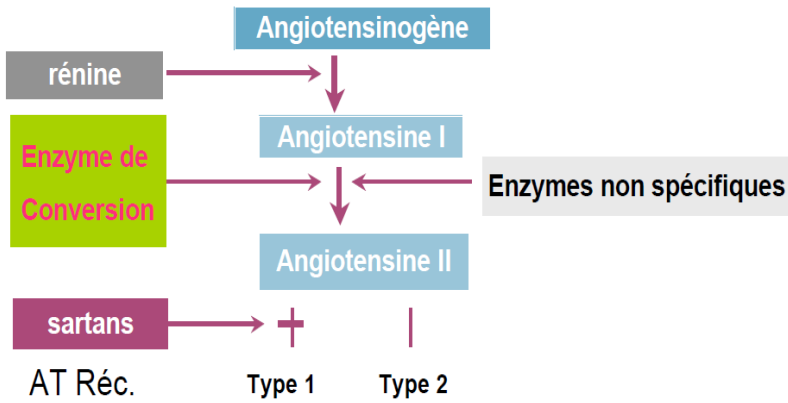
## 3) Inhibiteurs des récepteurs à l'angiotensine II (ARA2 ou Sartans)

Les ARA2 sont une "bouée de sauvetage" pour les patients qui ne supportent pas la toux causée par les IEC, car ils ne causent pas d'accumulation de bradykinine au niveau pulmonaire.

Ils ont les mêmes propriétés, une efficacité équivalente ; ils permettent d'antagoniser également l'angiotensine II produite par la voie non-EC dépendante.

Les ARA2 agissent essentiellement au niveau des récepteurs de type 1 (action importante sur les cellules musculaires lisses).

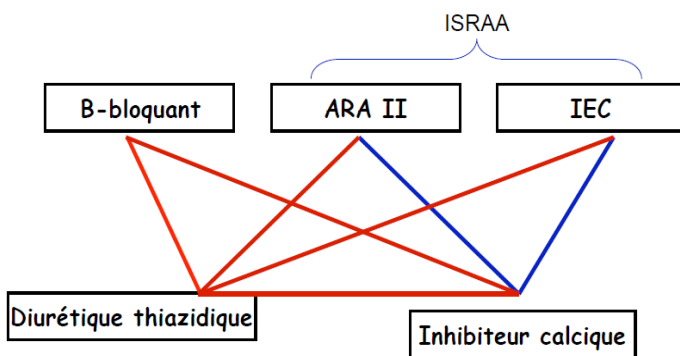
Les effets indésirables (toux exceptée) et les contre-indications sont identiques aux IEC.



#### 4) Inhibiteurs directs de la rénine

Il s'agit d'une nouvelle classe thérapeutique au sein des inhibiteurs du SRAA. La molécule principale est l'Aliskiren.

Dans le traitement de l'hypertension, les associations suivantes peuvent être faites :



Chez des patients avec une hyperactivation du SRAA, on peut associer plusieurs classes. Avec les diurétiques thiazidiques c'est très efficace (on ne va jamais les prescrire seuls en cas d'HTA).

*Petits rappels :*

On n'est pas censé donner de diurétique pour les femmes enceintes.

Les diurétiques de l'anse ne permettent pas de traiter efficacement l'HTA.

Patient hypertendu, coronarien, tendance aux palpitations : quel médicament ?

>>  $\beta$ -bloquants. Ils diminuent la consommation d'O<sub>2</sub>, antihypertenseur, effet anti arythmique

## II) Les digitaliques

A l'origine, ils sont extraits de la digitale pourprée (Egypte Ancienne ; 1779 – Withering).

On distingue la digitoxine et la digoxine. La digoxine est un très vieux médicament, qui a très peu d'indications mais qui est à connaître ! En effet beaucoup de vieux font des intoxications à la digoxine (médicament très chiant d'après la prof, parce qu'en plus il faut souvent les gérer en pleine nuit).

Les deux ont une absorption digestive passive.

La digitoxine ne possède qu'un seul radical hydroxylé, elle est donc très liposoluble (la liposolubilité diminue quand le nombre de radicaux OH augmente).

Sa fixation protéique est de 90%, sa  $\frac{1}{2}$  vie d'élimination de 5 à 8 jours, ce qui est énorme ! La stabilité des taux sériques est de 4 à 5  $\frac{1}{2}$  vies soit 20 jours. La fixation se fait sur tous les tissus et le catabolisme est hépatique.

En raison de la liposolubilité plus grande par rapport à la digoxine, le risque d'intoxication est encore plus élevé ; heureusement, on n'a pas de digitoxine en France.

La digoxine est le seul digitalique (encore) utilisé en France.

Ses caractéristiques sont :

- 20 à 30% de liaisons protéiques
- 80% de biodisponibilité
- Voie orale
- $\frac{1}{2}$  vie d'élimination : 36h (assez long mais moins que la digitoxine)
- Elimination urinaire sous forme intacte (donc INSUFFISANCE RENALE = SURDOSAGE A PARIER +++++)

### Effets de la digoxine

La digoxine sensibilise le baroréflexe (par inhibition sympathique et stimulation vagale).

Elle inhibe également la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase membranaire, par enrichissement de la cellule en  $\text{Na}^+$ , activation résultante de l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ , et donc augmentation du  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulaire.

Cette augmentation a un effet :

- Proarythmogène par raccourcissement de la période réfractaire ventriculaire
- Chronotrope négatif
- Inotrope positif (augmente la consommation en  $\text{O}_2$  du myocarde)

La prise de digoxine en dehors de toute intoxication modifie toujours l'ECG.

On peut voir un ralentissement du rythme sinusal, un abaissement du point J (point de jonction entre le complexe QRS et le segment ST), un sous-décalage du ST en cupule (témoin, non d'une intoxication mais de la bonne prise du médicament).

On peut aussi voir une onde T biphasique ou négative, mais asymétrique.

### Indications

- Insuffisance cardiaque
  - Effet inotrope positif, chronotrope négatif, augmentation de la consommation d' $\text{O}_2$  du myocarde
  - N'a jamais fait la preuve d'une diminution de la mortalité : efficacité uniquement symptomatique et limitée
  - Lutte contre le tonus sympathique qui est augmenté dans l'insuffisance cardiaque, donc rôle vasodilatateur
- Ralentissement de la fréquence cardiaque en fibrillation auriculaire

La digoxine a donc plutôt un intérêt dans l'insuffisance cardiaque en fibrillation auriculaire avec contre-indication (temporaire ou non) aux  $\beta$ -bloquants.

## Contre-indications

- Insuffisance cardiaque par obstacle à l'éjection (le rôle vasodilatateur va aggraver la pathologie) : CMH (Cardiomyopathie Hypertrophique), Rao (Rétrecissement aortique)
- Trouble conducteur de haut degré / dysfonction sinusale non appareillée
- Association à d'autres traitements bradycardisants

## Précautions et conduite du traitement

La digoxine doit rester une alternative en raison de ses effets secondaires (*et "parce que c'est chiant à surveiller"*).

Il est indispensable de surveiller la fonction rénale, la kaliémie et la calcémie avant et en cours de traitement (+++), ainsi que de faire un ECG basal.

Début du traitement : Digoxine cp à 0,25 mg (1/j), ou Hémigoxine (0,125 mg) pour les patients âgés à risque de surdosage. Il est très important de bien expliquer au patient pourquoi il prend son médicament et comment il doit le prendre.

On dose la digoxinémie en cas de :

- Patient âgé
- Insuffisant rénal
- Association médicamenteuse à risque
- Signe évocateur de surdosage

Le potassium diminue la fixation des digitaliques.

L'hyperkaliémie diminue donc la fixation myocardique des digitaliques et diminue leur efficacité.

L'hypokaliémie a l'effet inverse et présente donc un risque car elle augmente leur fixation et leur action.

L'hypercalcémie augmente la toxicité des digitaliques en abaissant le seuil de fibrillation ventriculaire.

## Surdosage de la digoxine

L'index thérapeutique est très étroit : 1 – 2 ng/mL / 0,6 – 1 dans l'IC.

Les signes peuvent apparaître dès 2,2 ng/mL (avec de fortes variations individuelles) :

- Troubles digestifs : anorexie, nausées, vomissements
- Troubles du rythme cardiaque +++ (ECG) : tachycardies supra-ventriculaires voire ventriculaires, fibrillation ventriculaire (risque de décès ++)
- Troubles visuels / neuro : dyschromatopsie (trouble de vision des couleurs : *"je vois des choses bizarres"*, *ne pas croire que le patient est fou...*), vertiges

## III) L'Ivabradine

L'Ivabradine (ou Procoralan®) est un nouveau médicament.

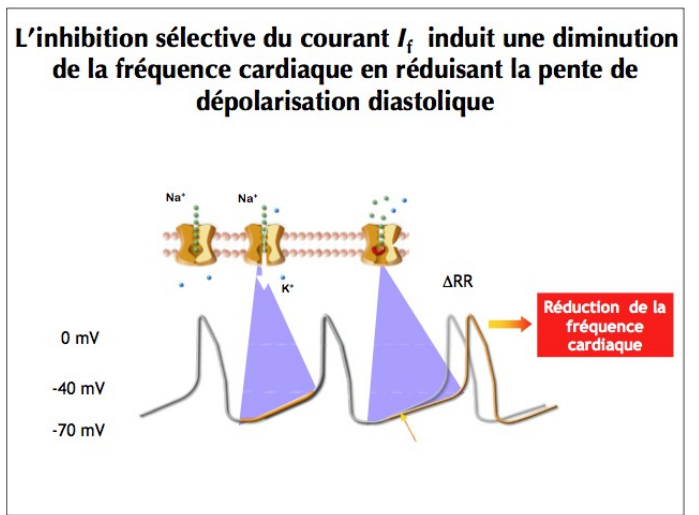
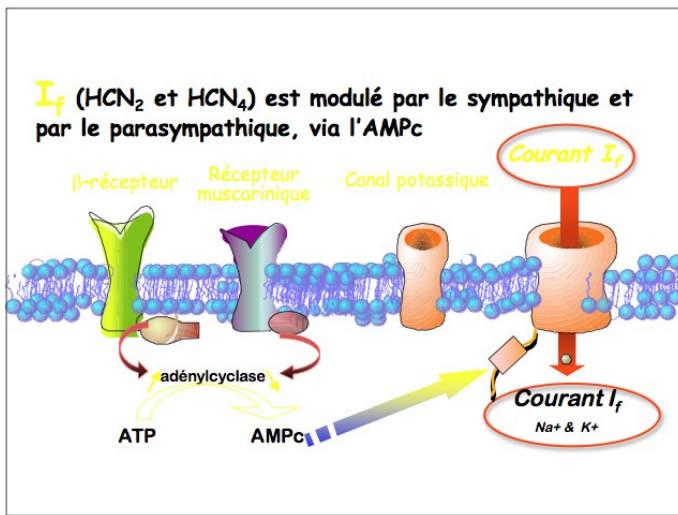
Il a peu d'indications, surtout l'angor (angine de poitrine) avec fréquence cardiaque > 70/mn.

C'est un traitement bradycardisant (= chronotrope négatif), sans effet anti-arythmique.

On ne peut pas utiliser de  $\beta$ -bloquants pour les asthmatiques car ils provoquent une bronchoconstriction, donc pour un coronarien asthmatique ce médicament est très utile !

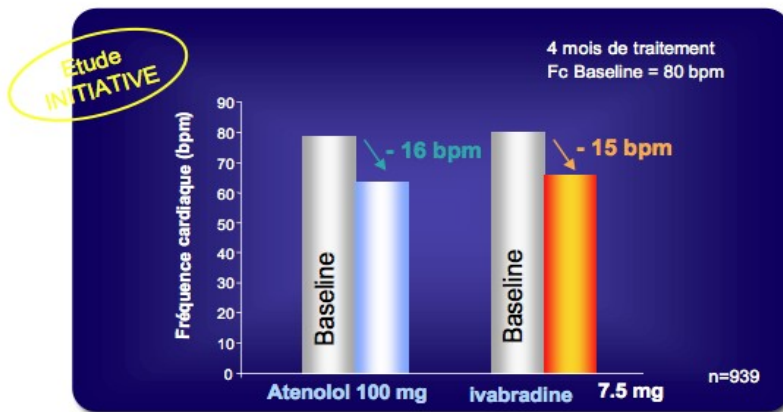
	$\beta$ -Bloqueurs	Vérapamil Diltiazem	ivabradine
Fréquence cardiaque	↓↓	↓	↓
Contractilité myocardique	↓	↓	∅
Conduction	↓	↓	∅
Excitabilité	↓	∅	∅
Pression artérielle	↓	↓	∅

L'Ivabradine ne fait QUE diminuer la fréquence cardiaque, il est donc aussi très intéressant pour les arythmiques. Il est également indiqué chez les insuffisants cardiaques.



Le courant  $I_f$  régule l'entrée de Na et de K. Il est bloqué par l'ivabradine, ce qui diminue la pente de dépolérisation lente des cellules pace-maker du noeud sinusal.

## Réduction comparative de la fréquence cardiaque



L'ivabradine est presque aussi efficace que l'Aténolol (Ténormine®), référence pour les  $\beta$ -bloquants.