Les médicaments cardio-vasculaires 1

IEC, ARA2, digoxine, ICa, ivabradine

Plan du cours

- Rappel physio-pathologique
  - Vasomotricité,débit cardiaque
  - HTA, insuffisance coronarienne, cardiaque
- Les inhibiteurs du système rénine angiotensine :
  - IEC
  - ARA2
- La digoxine
- Certains traitements de l'angor :
  - les inhibiteurs des canaux calciques
  - l'ivabradine

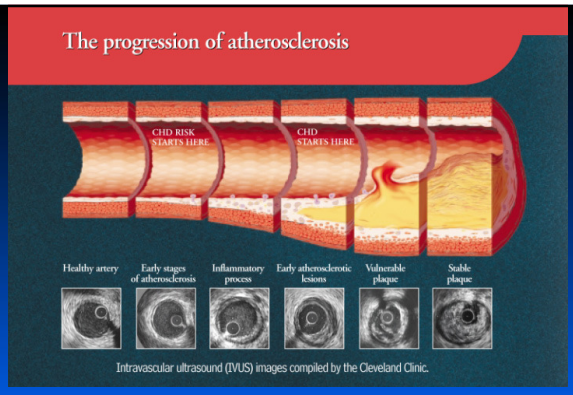
1. Rappels La vasomotricité

PA = DC x RPT

↑

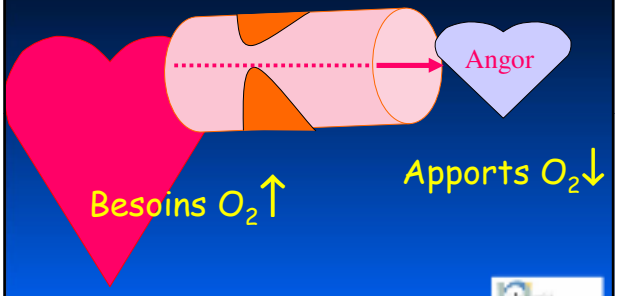
VES x FC

Angor : Apports ≠ Besoins en O2



Rappel : vasomotricité

sténose

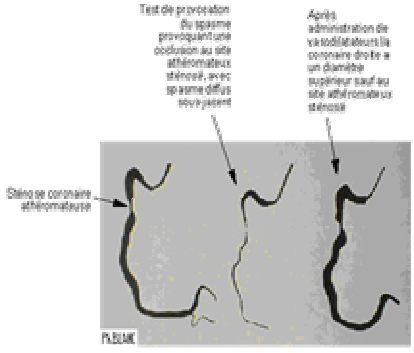


Angor d'effort





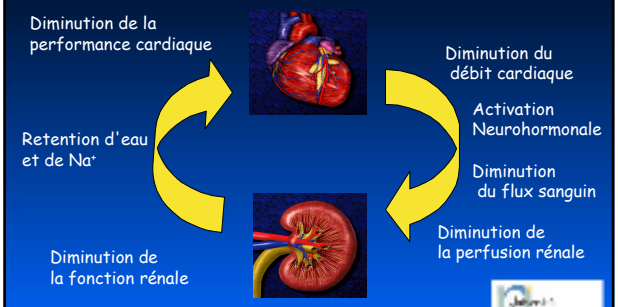
Spasme coronaire droite

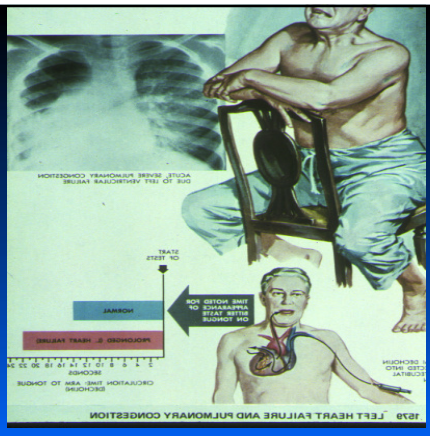


Traitement de l'Angor

- Augmenter les apports en O2
  - Trinitrine et dérivés nitrés
  - Inhibiteurs des canaux calciques
- Diminuer les besoins en O2
  - Béta-bloquants
  - Certains inhibiteurs des canaux calciques
  - Ivabradine

Rappel : Le cycle cardio-rénal de l'insuffisance cardiaque





Traitement de l'Insuffisance cardiaque

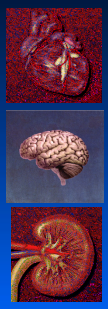
- Améliorer la symptomatologie
  - Diurétiques
  - Digoxine
  - Vasodilatateurs
- Diminuer la mortalité
  - IEC (+- ARA2)
  - Béta-bloquants
  - Spironolactone/éplérénone



Traitement de l'Hypertension artérielle essentielle

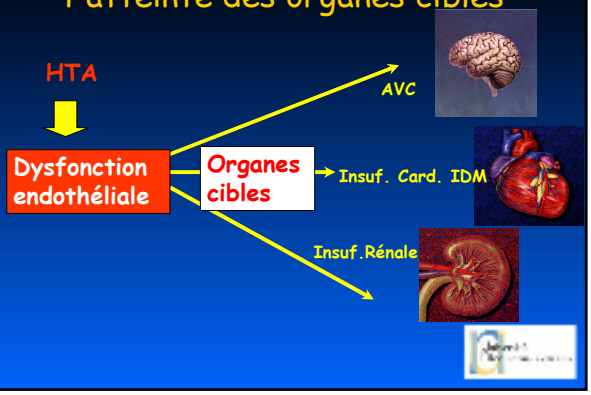
- Diminution de la morbidité
  - Atteinte des organes cibles
- Diminution de la mortalité
- Facteur de risque de progression de l'athérosclérose

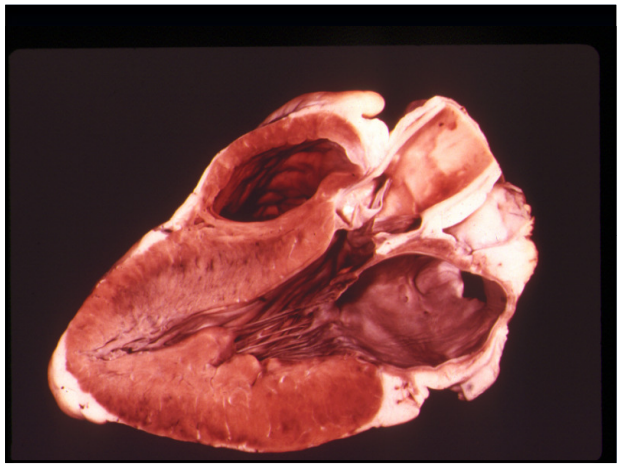
ATTEINTE DES ORGANES CIBLES



- Hypertrophie ventriculaire gauche
- Angor
- infarctus du myocarde
- Insuffisance cardiaque
- Accident vasculaire cérébral (transitoire)
- Rétinopathie
- Artériopathie périphérique
- Néphropathie

Rôle de la "vasculature" dans l'atteinte des organes cibles

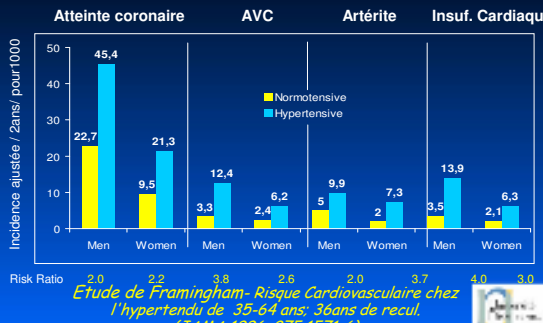




BUTS des traitement à visée CV:

HTA : PA< 140 et < 90 mmHg
I.C.: diminuer mortalité et hospitalisations
ANGOR : diminuer la symptomatologie

Les patients hypertendus ont une morbidité cardiovasculaire plus élevée



Etude de Framingham- Risque Cardiovasculaire chez l'hypertendu de 35-64 ans; 36ans de recul. (JAMA 1996; 275 1571-6)

Le traitement de l'HTA diminue la morbi-mortalité



VA Cooperative Study Group – Incidence morbide sur 5 ans

Veterans Administration Cooperative Study Group on antihypertensive agents JAMA 1970

European Society of Hypertension
www.eshonline.org

Guidelines for the Management of Arterial Hypertension

BP < 140/90 mmHg

European Society of Hypertension
European Society of Cardiology

Journal of Hypertension 2007;25:1105-1187

Stratégie thérapeutique

ISRAA

B-bloquant | ARA II | IEC

Diurétique thiazidique | Inhibiteur calcique

Effet additif sur la baisse tensionnelle

Stratégie thérapeutique

B-bloquant | ARA II | IEC

Diurétique thiazidique | Inhibiteur calcique

Effet additif sur la baisse tensionnelle

Stratégie thérapeutique

ISRAA

B-bloquant | ARA II | IEC

Diurétique thiazidique | Inhibiteur calcique

Effet additif sur la baisse tensionnelle

Stratégie thérapeutique 2007

ISRAA

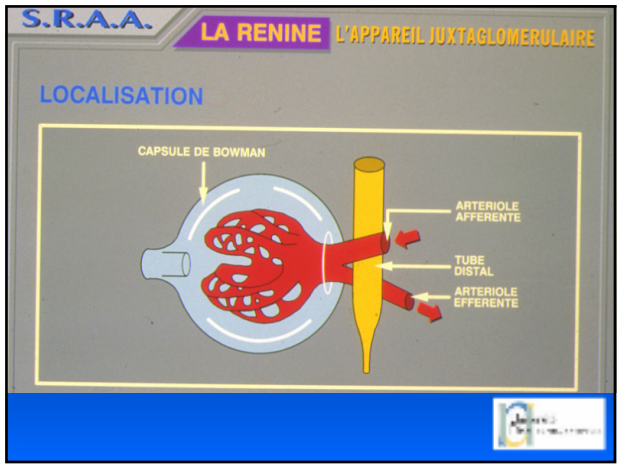
B-bloquant | ARA II | IEC

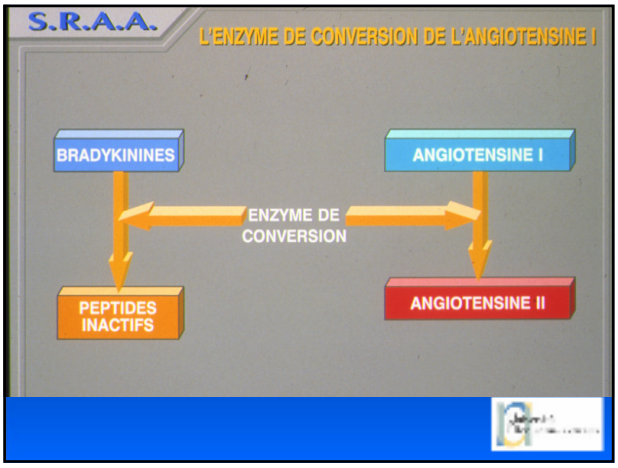
Diurétique thiazidique | Inhibiteur calcique

Effet additif sur la baisse tensionnelle

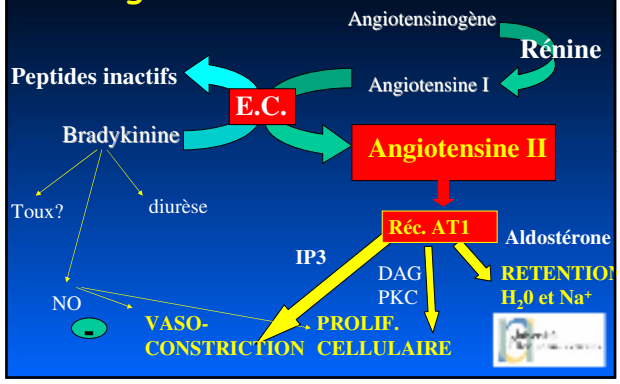
2. Les inhibiteurs du système rénine angiotensine

- Les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion
- Les inhibiteurs des récepteurs à l'AgII
- (Les inhibiteurs de la rénine)





Rappel : Le système rénine-angiotensine- aldostérone



2.1. Les I.E.C.

DCI (prodrogue)- Spécialité	Doses	N
Captopril (SH) Lopril®	50-150mg	2
Énalapril Rénitec®	5 à 40	1
Lisinopril Zestril®	20-80	1
Périndopril Coversyl®	2-8	1
Ramipril Triatec®	2,5-10	1
Trandolapril	2-4	1
Fosinopril	10-20	1

Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion

- particulièrement adaptés aux hypertendus
  - antécédent d'infarctus du myocarde,
  - insuffisance cardiaque,
  - néphropathie glomérulaire protéinurique, primitive ou
  - secondaire au diabète insulino-dépendant
- Ils sont habituellement bien tolérés

Contre-Indications

- Ils sont contre-indiqués
  - antécédents d'œdème angioneurotique (œdème de Quincke),
  - sténose bilatérale des artères rénales
  - hyperkaliémie
  - diurétiques épargnants potassiques,
  - Grossesse 2ème et 3ème trimestre

Effets indésirables

- Toux sèche (15 à 30% des cas).
- Hyperkaliémie (I.R., AINS)
- Hypotension brutale et IR aiguë (sténose art.rénale, diurétiques)
- Exanthème
- œdèmes angioneurotiques
- Dysgueusie (captopril fortes doses)

Effet indésirable : oedèmes angioneurotiques





Interactions médicamenteuses

- Diurétiques hyperkaliémiants : hyper K^+
- Diurétiques Imipramine, antipsychotiques : hypoTA
- Sulfamides hypoglycémiants : hypoglycém.
- Lithium : hypelithémie
- Salicylés (forte dose) : I.R .aiguë

Énalapril ou périndopril dans l'HTA

RENITEC® 20 mg — 0.55 €/j
- 1 cp le matin
- Surveillance du ionogramme et de la créatininémie 1 semaine après

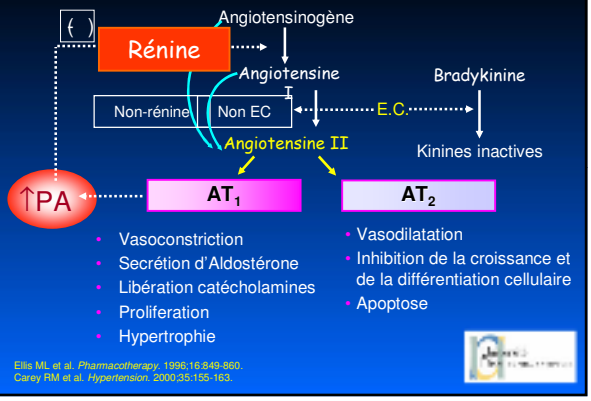
COVERSYL® 4 mg — 0.93 €/j
- 1 cp le matin
- Surveillance du ionogramme et de la créatininémie 1 semaine après

Coût de Traitement Journalier - IEC

		HAS*	CTJ réel produit	CTJ réel molécule
Captopril	Captolane Lopril GNR	0,33	0,46 0,37 0,27	0,29
Ramipril	Triatec GNR	0,37	0,67 0,42	0,46
Benazepril	Briem Cibacène GNR	0,40	0,50 0,51 0,35	0,50
Quinapril	Acuitel Korec GNR	0,41	0,51 0,53 0,38	0,47
Imidapril	Tanapril	0,42	0,39	0,39
Moexipril	Moex	0,45	0,50	0,50
Enalapril	Renitec GNR	0,47	0,37 0,41	0,40
Lisinopril	Prinivil Zestril GNR	0,47	0,53 0,44 0,38	0,40
Fosinopril	Fozitec	0,56	0,68	0,68
Zofénopril	Zofenil	0,57	0,61	0,61
Trandolapril	Odrik	0,63	0,69	0,69
Cilazapril	Justor	0,68	0,64	0,64
Perindopril	Coversyl	0,82	0,88	0,88

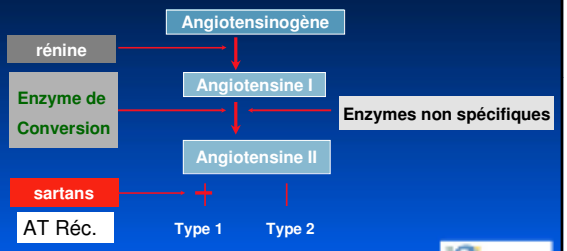
* CTJ en prix public correspondant aux posologies d'entretien standards et aux plus faibles prix unitaires (plus grands conditionnements disponibles)

2.2. Les ARA2 et le SRAA

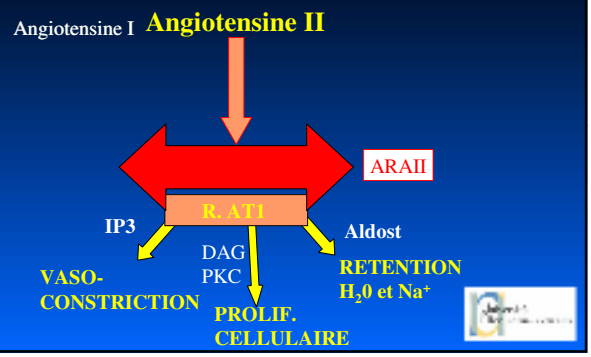


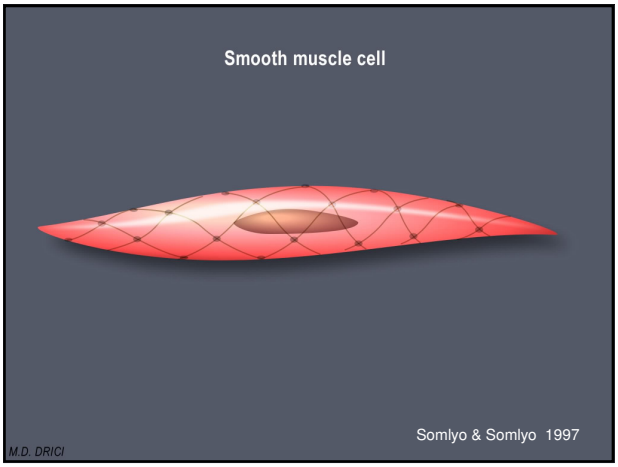
Ellis ML et al. *Pharmacotherapy*. 1996;16:849-860.
Carey RM et al. *Hypertension*. 2000;35:155-163.

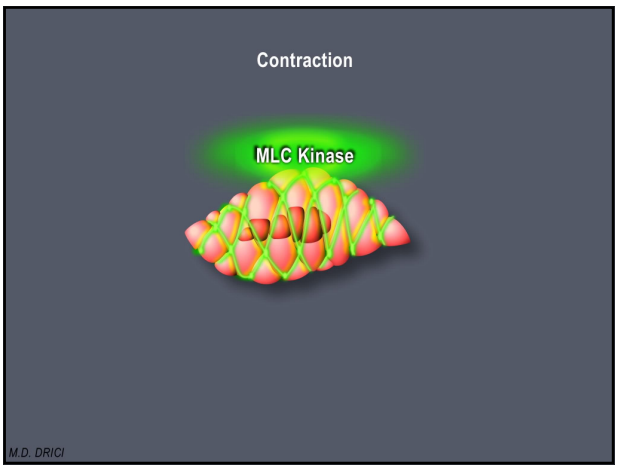
Inhibition du SRA par les ARAII (sartans)

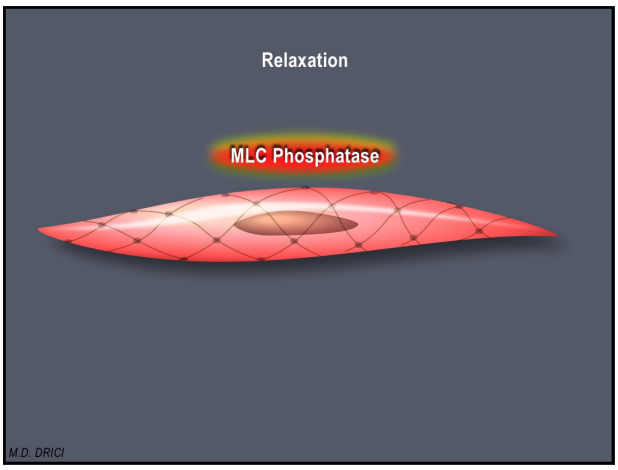


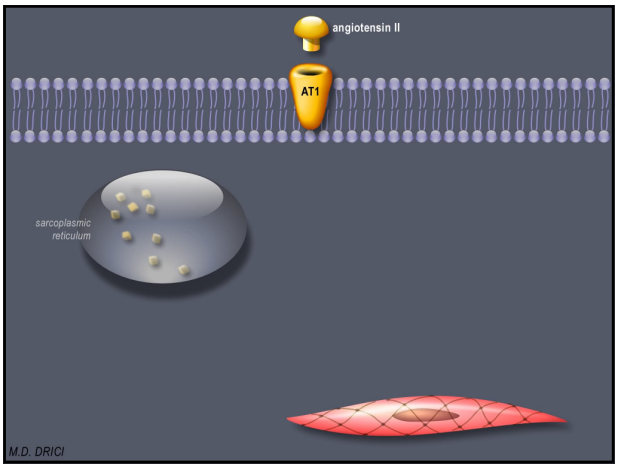
Les inhibiteurs des récepteurs à l'angiotensine II (ARA 2)

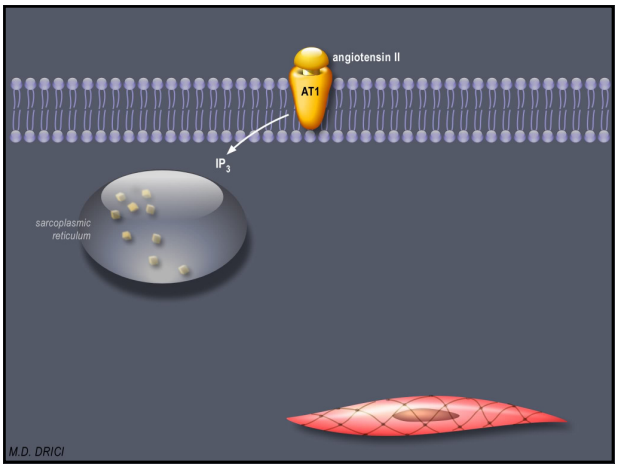


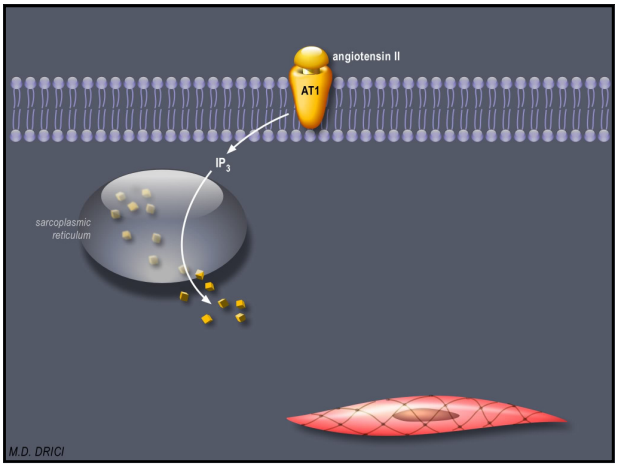


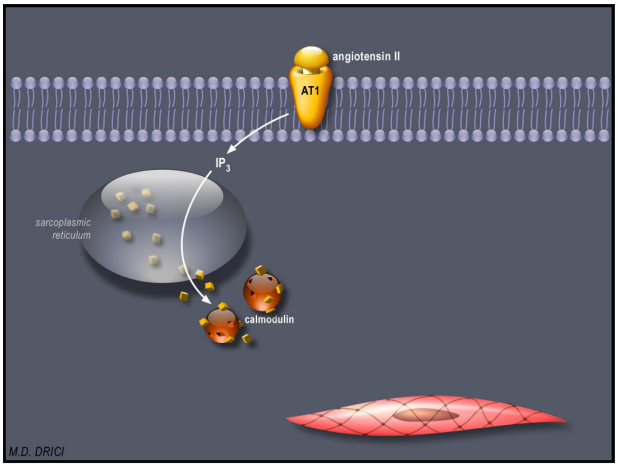


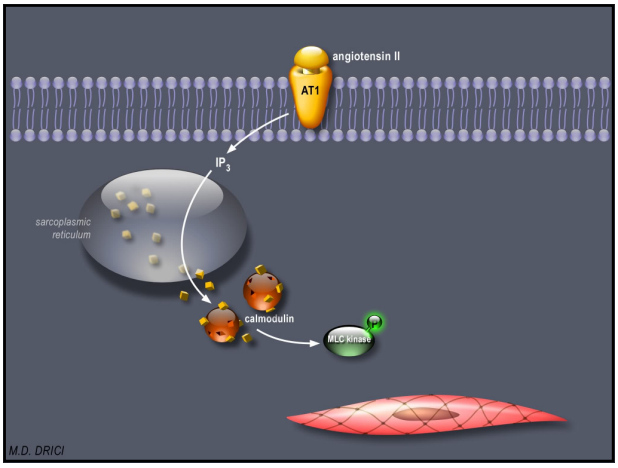


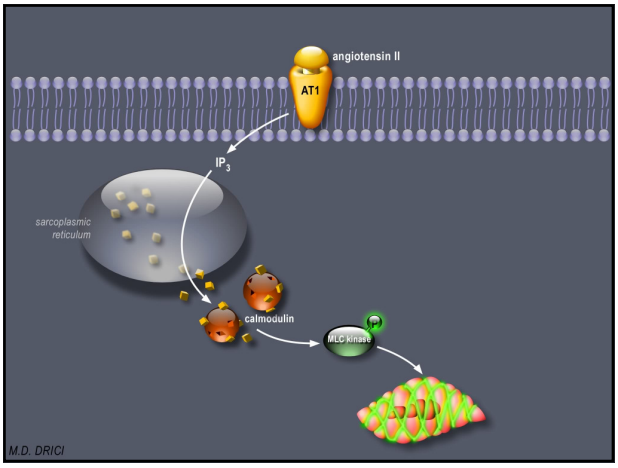

angiotensin II
AT1
sarcoplasmic reticulum
M.D. DRICI

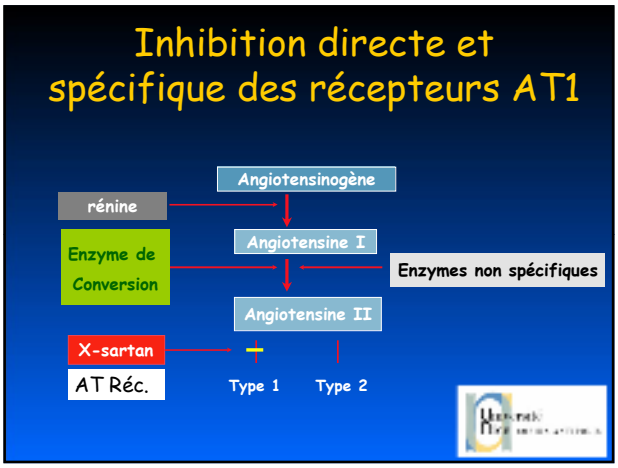

angiotensin II
AT1
IP3
sarcoplasmic reticulum
M.D. DRICI

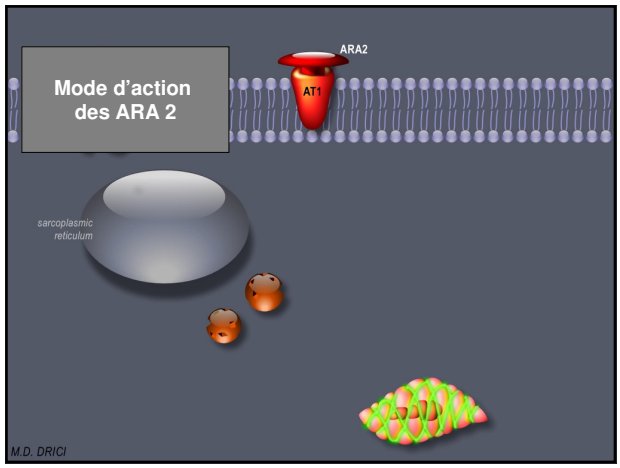

angiotensin II
AT1
IP3
sarcoplasmic reticulum
M.D. DRICI

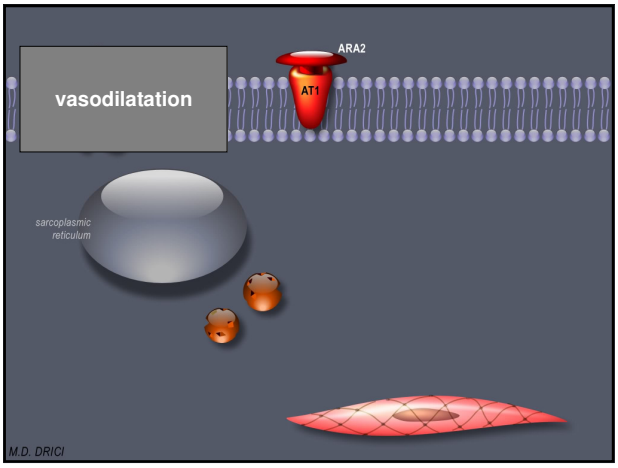

angiotensin II
AT1
IP3
sarcoplasmic reticulum
calmodulin
M.D. DRICI

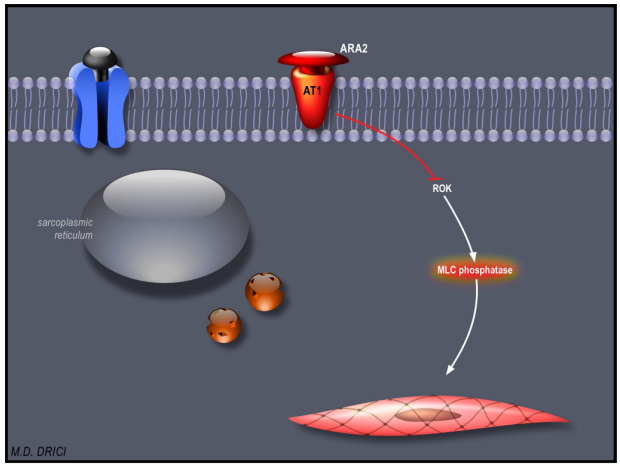

angiotensin II
AT1
IP3
sarcoplasmic reticulum
calmodulin
MLC kinase
P
M.D. DRICI

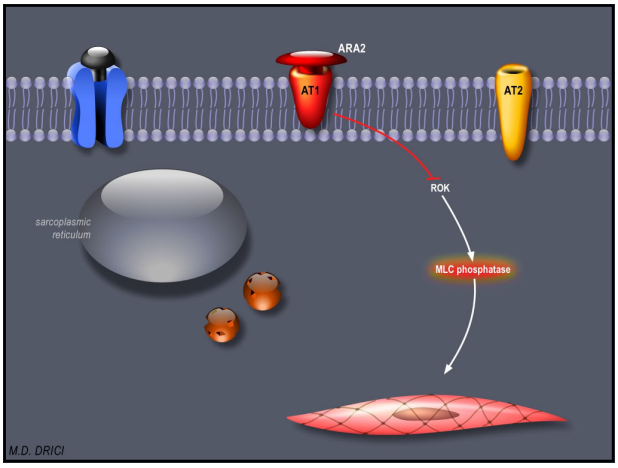

angiotensin II
AT1
IP3
sarcoplasmic reticulum
calmodulin
MLC kinase
P
M.D. DRICI

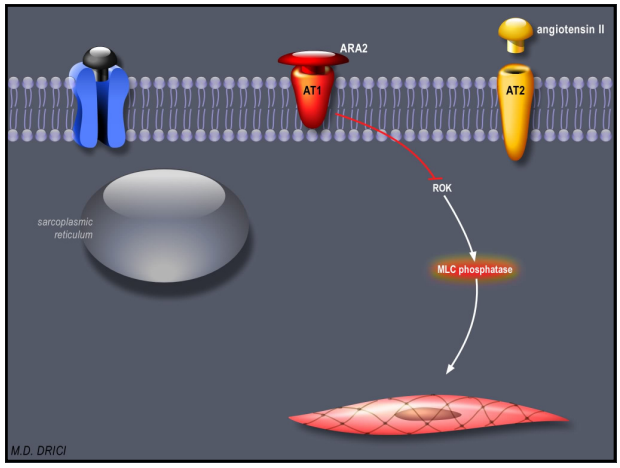

Inhibition directe et spécifique des récepteurs AT1
Angiotensinogène
rénine
Enzyme de Conversion
Angiotensine I
Enzymes non spécifiques
Angiotensine II
X-sartan
AT Réc.
Type 1
Type 2

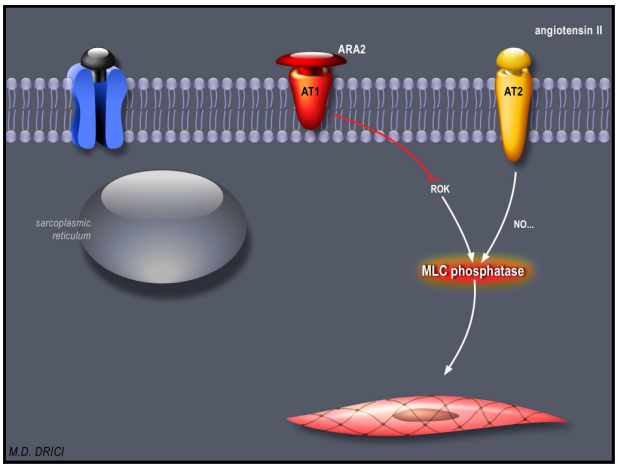

Mode d'action des ARA 2
ARA2
AT1
sarcoplasmic reticulum
M.D. DRICI


vasodilatation
ARA2
AT1
sarcoplasmic reticulum
M.D. DRICI

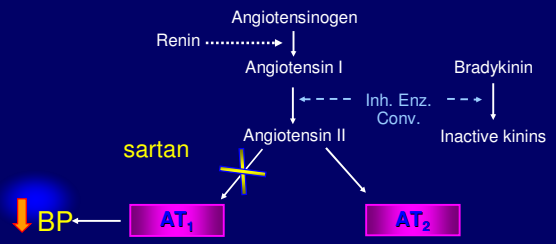

ARA2
AT1
ROK
MLC phosphatase
sarcoplasmic reticulum
M.D. DRICI


ARA2
AT1
AT2
ROK
MLC phosphatase
sarcoplasmic reticulum
M.D. DRICI


angiotensin II
ARA2
AT1
AT2
ROK
MLC phosphatase
sarcoplasmic reticulum
M.D. DRICI

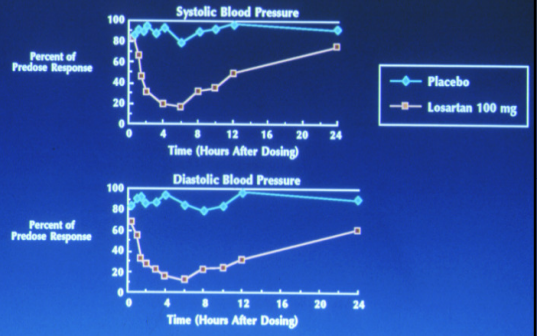


Effet de l'olmesartan
Sur le SRAA



RAAS, Renin Angiotensin Aldosterone System
Ellis ML et al. *Pharmacotherapy.* 1996;16:849-860.
Carey RM et al. *Hypertension.* 2000;35:155-163.
Mizuno M et al. *Eur J Pharmacol.* 1995;285:181-188.

Effect of Losartan in Response to A-II Infusion

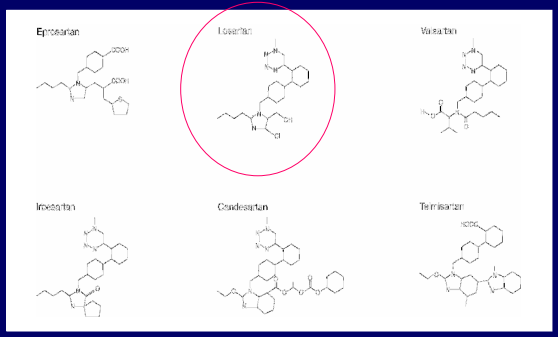


Nelson, E.B. et al., Clinical Profile of the First Angiotensin II (AT-1 Specific) Receptor Antagonists, Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management, Second Edition, edited by J.H. Laragh and B.M. Brenner, Raven Press, Ltd., New York, 1995, 2895-916

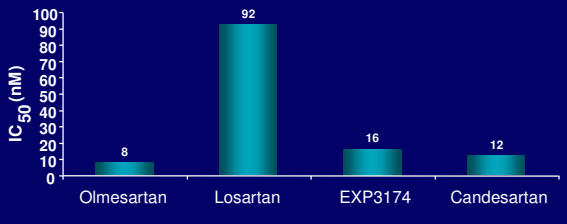
Les ARA2 ou « Sartans »

DCI -Specialité	Doses	Grossesse	N
Losartan - Cozaar®	50-100mg	CI	1
Candésartan -Atacand®	4-16	CI	1
Valsartan-Tareg®	40-80	CI	1
Irbésartan-Aprovel ®	75-300	CI	1
Eprosartan-Teveten®	600	CI	2
Telmisartan-Micardis®	40-80	CI	1
IEC		CI	

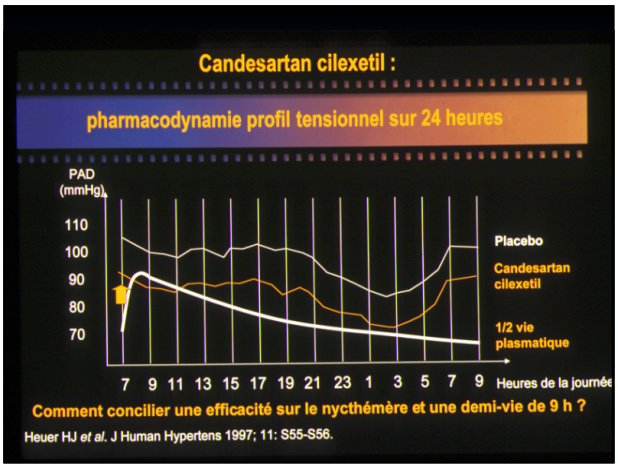
Structures chimiques : me too

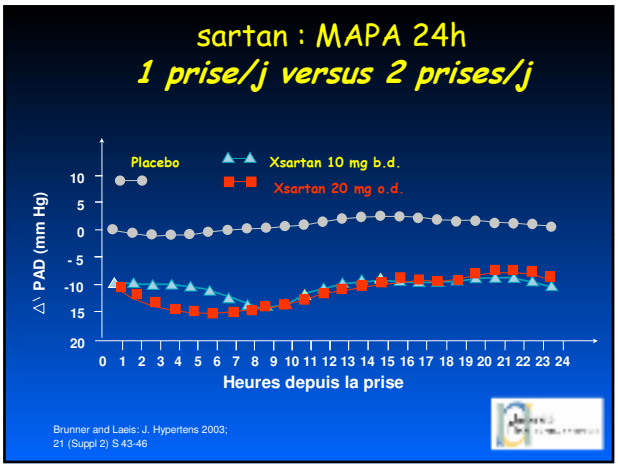


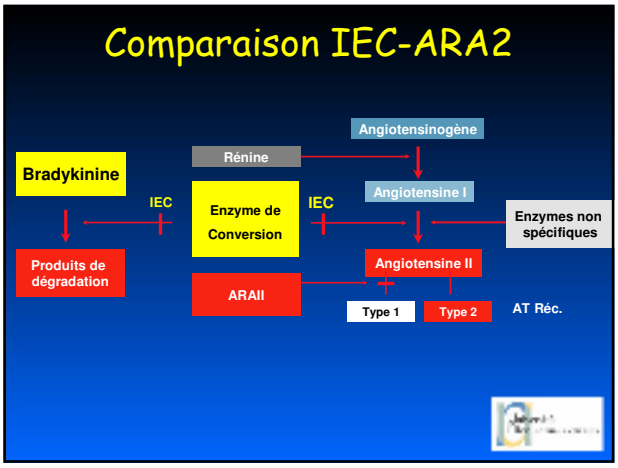
AT1 Receptor Binding Affinity



Koike et al. J Hypertens 2001; 19 (suppl 1) S314







Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 : ARA2

- bien tolérés
- incidence de la toux inférieure à celle observée avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Précautions d'emploi

- association à un diurétique ++
- Comme pour les IEC, en cas de déplétion sodée ou de réduction de la volémie (par exemple traitement diurétique préalable), le traitement est commencé avec de faibles doses.
- En cas d'insuffisance rénale et chez le sujet âgé
  - posologie adaptée
  - surveiller la créatininémie et K+

Contre-indications

- comme les autres antihypertenseurs agissant sur le système rénine-angiotensine ils sont contre-indiqués en cas de
- sténose bilatérale des artères rénales,
- hyperkaliémie
- grossesse.

Candesartan ou irbesartan dans l'HTA

ATACAND© 8 mg
- 1 cp à 8 mg le matin
- Surveillance du ionogramme et de la créatininémie 1 semaine après

APROVEL© 150 mg
- 1 cp le matin
- Surveillance du ionogramme et de la créatininémie 1 semaine après

Coût de Traitement Journalier - SARTANS

		HAS*	CTJ réel produit	CTJ réel molécule
Telmisartan	Micardis Pritor	0,67	0,79 0,82	0,80
Eprosartan	Teveten	0,69	0,77	0,77
Losartan	Cozaar	0,70	0,95	0,95
Candesartan	Atacand Kenzen	0,71	0,77 0,77	0,77
Irbesartan	Aprovel	0,72	0,84	0,84
Olmesartan	Alteis Olmetec	0,73	0,73 0,73	0,73
Valsartan	Nisis Tareg	0,74	0,84 0,84	0,84

* CTJ en prix public correspondant aux posologies d'entretien standards et aux plus faibles prix unitaires (plus grands conditionnements disponibles)

3. LES DIGITALIQUES

- Augmentation de la contractilité myocardique
- augmentation de l'activité parasympathique
- ralentissement de la fréquence cardiaque
- diminution de la vitesse de conduction auriculo-ventriculaire
- augmentation de l'excitabilité ventriculaire

La naissance de l'utilisation des digitaliques en pharmacopée

- 1785 W Withering



- major effects thought to be on the kidney
- effects on heart rate were also noted

Mortalité par insuffisance cardiaque congestive 1968-1993 US data

Morts (milliers)



Vital statistics of the United States National Center for Health Statistics

Pharmacologie générale des digitaliques

- Sensibilisation du baroréflexe
  - Inhibition sympathique
  - Stimulation vagale
- Inhibition de la Na^+/K^+-ATPase membranaire
  - Enrichissement de la cellule en Na^+
  - Activation résultante de l'échangeur Na^+/Ca^{2+}
  - d'où augmentation du Ca^{2+} intracellulaire
    - Effet proarythmogène
    - Effet inotrope

Efficacité des digitaliques dans l'Insuffisance Cardiaque

- Efficacité physiopathologique:
  - inotrope positif
- Efficacité symptomatique:
  - aggravation de l'insuffisance cardiaque après arrêt
  - réduction du nombre d'hospitalisations
- Pas d'effet sur la mortalité globale
  - mais diminution de la mortalité par progression de l'IC
- Efficacité possible pour des concentrations faibles

Digitaliques disponibles

- **DIGOXINE**
  comprimés sec. 0,250 mg Digoxine®
  comprimés sec. 0,125 mg Hémigoxine®
  soluté buvable 5µg/ml
  injectable 50 µg/ml
- ***DIGITOXINE*** *Digitaline Nativelle®* retirée du marché

Pharmacocinétique des digitaliques
Tout les séparait

	Résorption	Délai d'action	Demi-vie	Voie d'élimination	Zone thérapeutique
digoxine	55-70 %	20-30 min	36-48 h	rénale	0,8-2 ng/ml
~~digitoxine~~	~~90-100%~~	~~retardé~~	~~4-7 j~~	~~hépatique~~	~~15-25 ng/ml~~

Pharmacocinétique de la digoxine

- La digitoxine posant des problèmes en cas d'intoxication+++ la digoxine l'a remplacée
  - plus faiblement fixée (50 à 70%)
  - éliminée par les reins (adapter)
  - de demi-vie beaucopup plus courte (36 heures)
- Concentration résiduelle optimale : 0,6 à 1 ng/ml dans l'insuffisance cardiaque

Quand utiliser les digitaliques

- intérêt surtout chez les patients en ACFA
- à réserver aux patients ayant une dysfonction systolique
- En seconde intention et associés aux IEC, diurétiques et parfois bêta-bloquants

(cardiomégalie en fibrillation auriculaire)

Eviter les digitaliques

- Dysfonction sinusale ou
- bloc auriculo-ventriculaire non appareillé
- médicaments déprimant la fonction sinusale ou nodale
  - amiodarone,
  - bêta-bloquants,
  - antagonistes calciques
- ne pas utiliser si le patient est asymptomatique

Modalités du traitement digitalique

- Traitement par digoxine débuté après avoir vérifié
  - ECG,
  - iono et créatininémie)
- maintenu à 0,25-0,50 mg/j (Digoxine®1 à 2 cp/j)
- 0,125 si patient âgé et/ou IR modérée à sévère
  - clairance +++ DANGER ++
- intérêt de la mesure des concentrations sériques
- pour le risque toxique,
  - si patient âgé,
  - insuffisance rénale
  - interactions médicamenteuses,
  - signe évocateur d 'un surdosage++++

Effets indésirables évocateurs d 'un surdosage digitalique

- Correspondent souvent digoxinémies > 2 ng/ml, parfois moins (N = 0,8 à 1,2 ng/ml)
  - hypoK^+, Mg^{++}, ischémie myocardique
- Hyperexcitabilité cardiaque : tachycardie supraventriculaire et/ou ventriculaire, FV
- Tbles de la conduction : BAV
- Tbles digestifs: nausées,vomissements, anorexie
- Tbles neurologiques et visuels:
  - dyschromatopsie,
  - confusion

Médicaments pouvant majorer les taux sériques de digoxine

Essentiellement des antiarythmiques

- quinidine
- vérapamil
- flécaïnide
- propafénone
- amiodarone

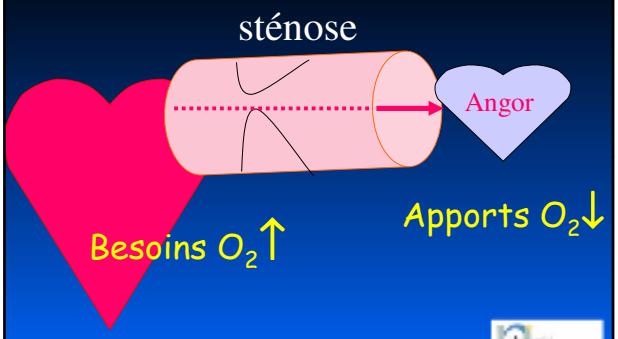
Autres médicaments à risque

- atropine
- bêta-bloquants
- bêta-stimulants
- médicaments hypokaliémiants
- calcium IV

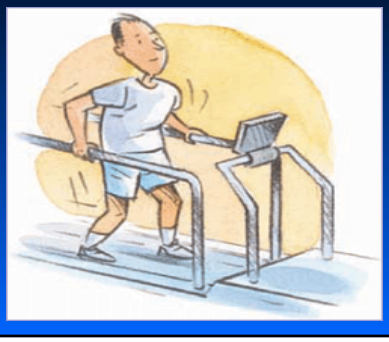
4. Traitements de l'Angor : inhibiteurs des canaux calciques et ivabradine

- Augmenter les apports en O2
  - Trinitrine et dérivés nitrés
  - Inhibiteurs des canaux calciques
- Diminuer les besoins en O2
  - Béta-bloquants
  - Certains inhibiteurs des canaux calciques
  - Ivabradine

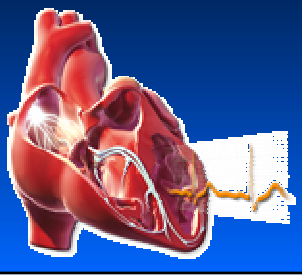
Rappel : vasomotricité



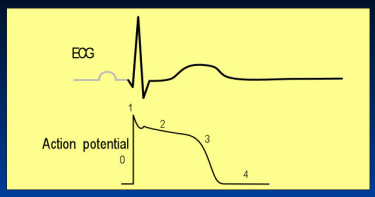
Angor d'effort

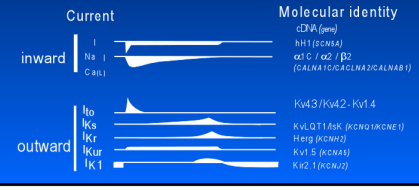


Augmenter les apports ou Diminuer les besoins

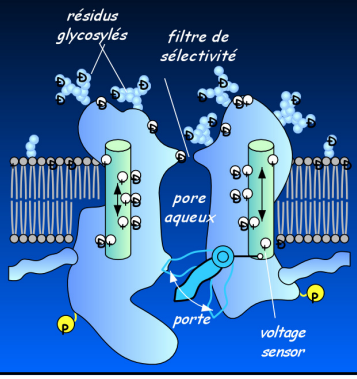


Inherited cardiac arrhythmias and LQT syndromes
Escande et al (2001) in :Heart. Eds Sperelakis

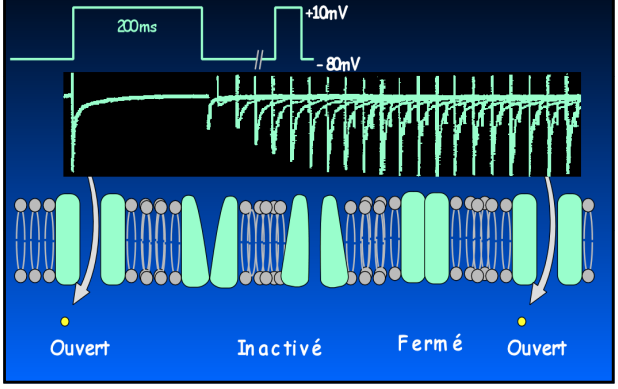




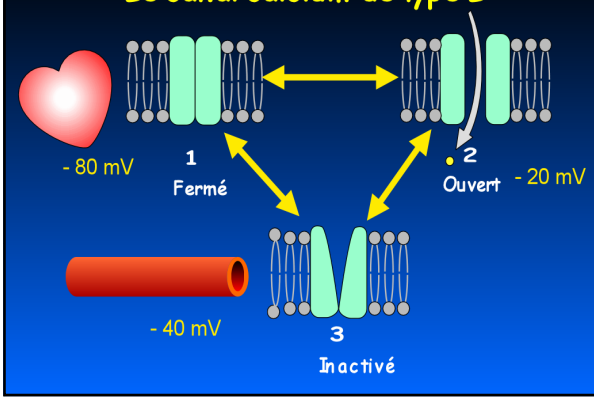
Le canal ionique dépendant du voltage

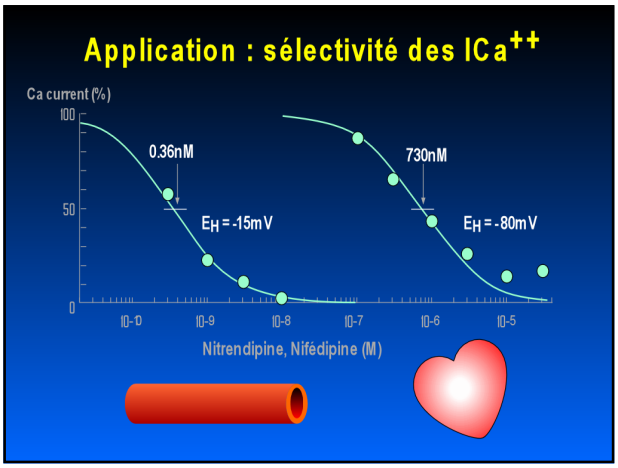


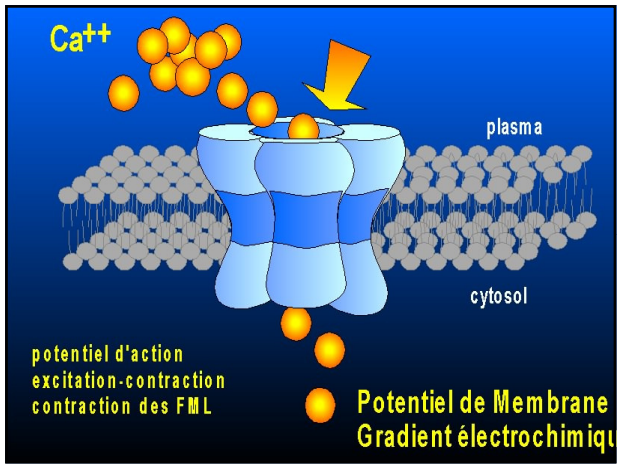
temps dépendance de l'inactivation

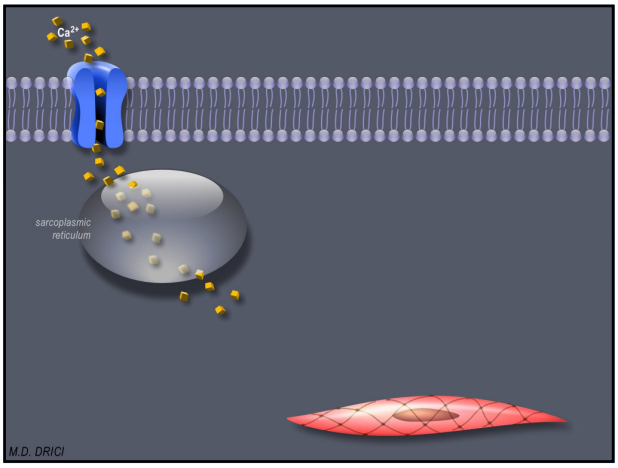


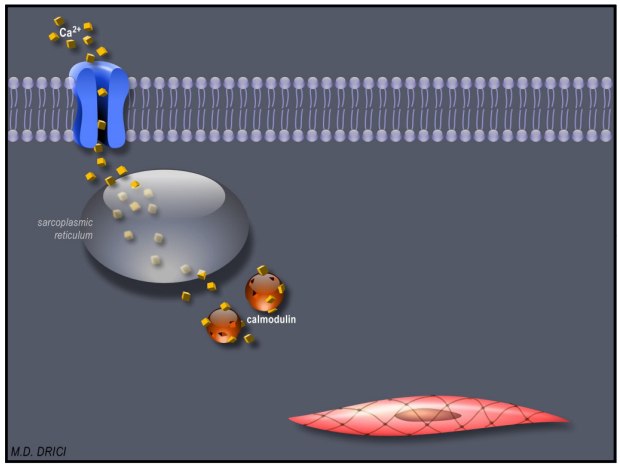
Le canal calcium de type L

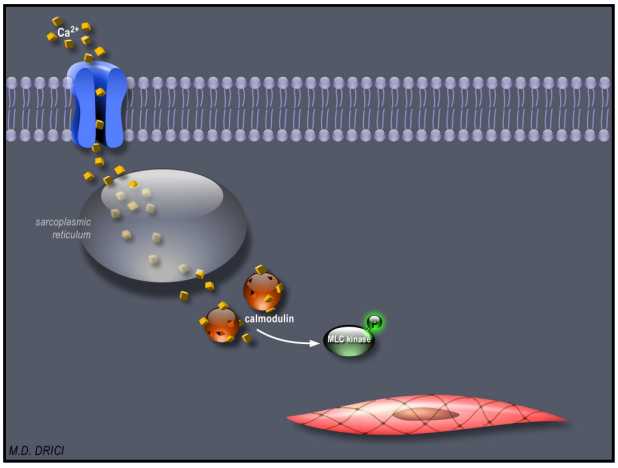


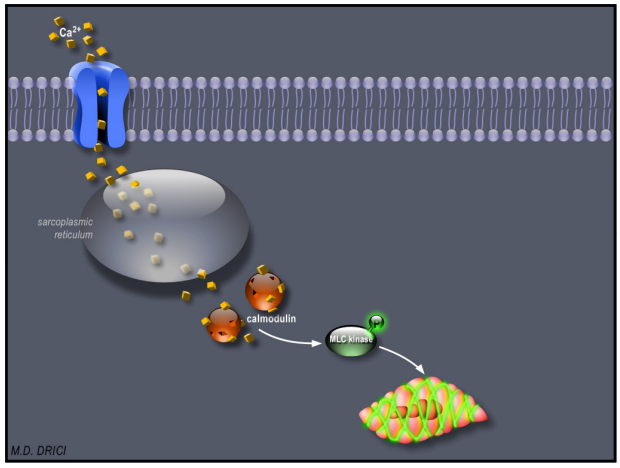

Application : sélectivité des ICa++
Ca current (%)
100
50
0
0.36nM
730nM
EH = -15mV
EH = -80mV
10-10
10-9
10-8
10-7
10-6
10-5
Nitrendipine, Nifédipine (M)


Ca++
plasma
cytosol
potentiel d'action
excitation-contraction
contraction des FML
Potentiel de Membrane
Gradient électrochimiqu


Ca2+
sarcoplasmic reticulum
M.D. DRICI


Ca2+
sarcoplasmic reticulum
calmodulin
M.D. DRICI

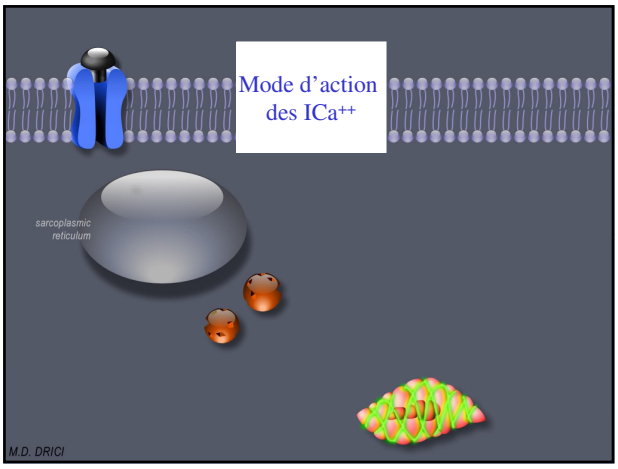

Ca2+
sarcoplasmic reticulum
calmodulin
MLC kinase
P
M.D. DRICI


Ca2+
sarcoplasmic reticulum
calmodulin
MLC kinase
P
M.D. DRICI

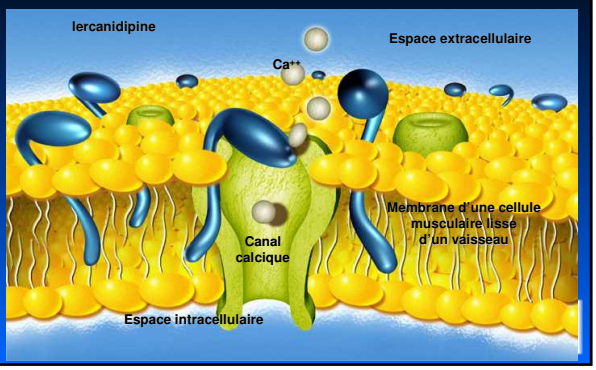
Le calcium est essentiel pour la contraction de la FML

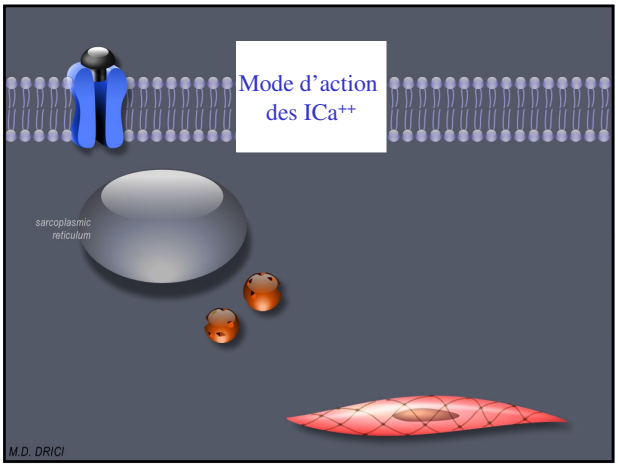
- Calmoduline-Ca++
- Calmoduline kinase
- Phosphoryation des fibres musculaires lisses (MLC)
- Couplage acto-myosine





Interaction avec le canal calcique





Antagonistes calciques

classe thérapeutique disparate

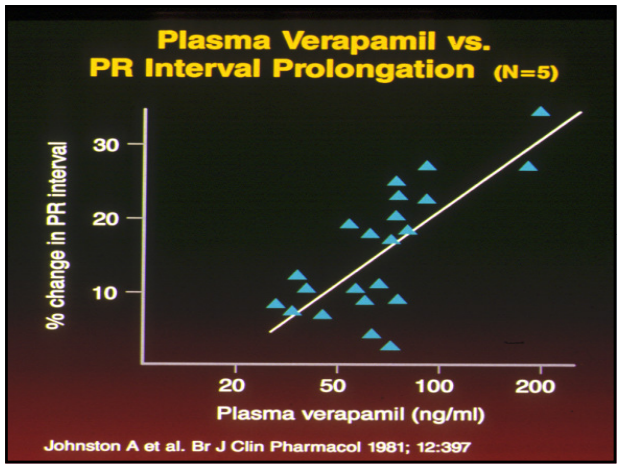
- les dihydropyridines : tropisme vasculaire +
  - Action d'installation rapide, durée courte : Nifédipine, nicardipine, félodipine
  - action progressive, durée prolongée : lacidipine, amlodipine, lercanidipine
- Les benzothiazépines : le diltiazem
- Les phénylalkylamines : le vérapamil

Classification clinique des antagonistes calciques

- Effets cardiaques et vasodilatation
  - Vérapamil (Isoptine®) et diltiazem (Tildiem®)
- Effets vasculaires principalement
  - Nifédipine, (Adalate®)
  - Nitrendipine, Nicardipine (Loxen®)
  - Félodipine, Amlodipine, lacidipine, lercanidipine

Contre-Indications, Précautions

- Les dihydropyridines sont contre-indiquées ou déconseillées en cas de désir de grossesse.
- Le vérapamil et le diltiazem sont contre-indiqués en cas
  - de dysfonction sinusale,
  - de trouble de conduction supra-ventriculaire non appareillée
  - d'insuffisance cardiaque.



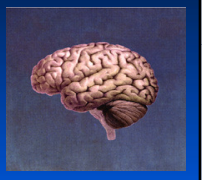
Effets indésirables :

« Triade » des vasodilatateurs pour les DHP

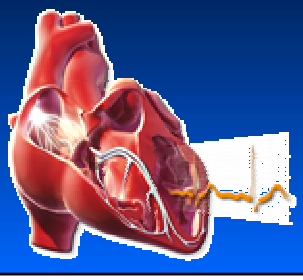
- œdèmes des membres inférieurs (non sensibles aux diurétiques)
- céphalées et flushs
- Palpitations (accélération de la FC)
- Effets indésirables spécifiques: pour les non DHP
  - vérapamil : constipation
  - vérapamil et diltiazem : bradycardies, blocs de conduction auriculo-ventriculaire, dépression de la fonction contractile

Conclusion :
quelque soit le mécanisme d'action sur les organes cibles, les ICa^{++} ont des indications importantes

- Hypertension systolique isolée
- patients âgés
- dihydropyridines de longue DA



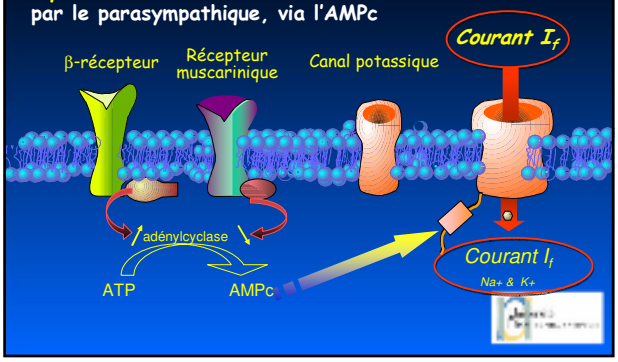
Augmenter les apports ou Diminuer les besoins : -contractilité -fréquence cardiaque



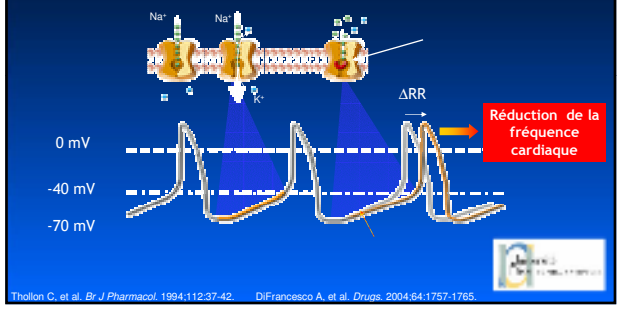
Effets cardiovasculaires des agents chronotropes négatifs

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

I_f (HCN_2 et HCN_4) est modulé par le sympathique et par le parasympathique, via l'AMPc

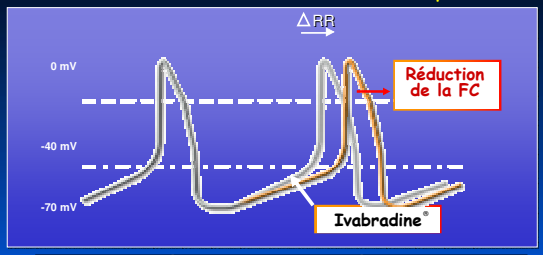


L'inhibition sélective du courant I_f induit une diminution de la fréquence cardiaque en réduisant la pente de dépolarisation diastolique



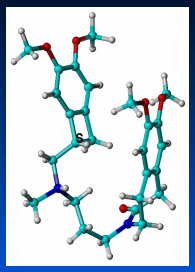
Thollon C, et al. *Br J Pharmacol.* 1994;112:37-42. DiFrancesco A, et al. *Drugs.* 2004;64:1757-1765.

Ivabradine (Procoralan©) inhibition du courant I_f

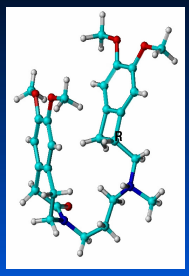


Diminution de la pente de dépolarisation lente des cellules pace maker du noeud sinusal

Séparation des 2 isomères



(+) S 16257
Ivabradine



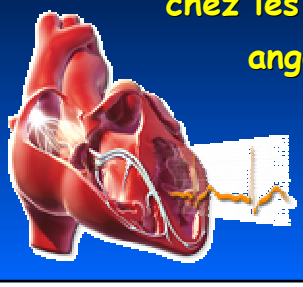
(-) S 16260
isomère

Ivabradine
AMM centralisée INDICATIONS dans le RCP

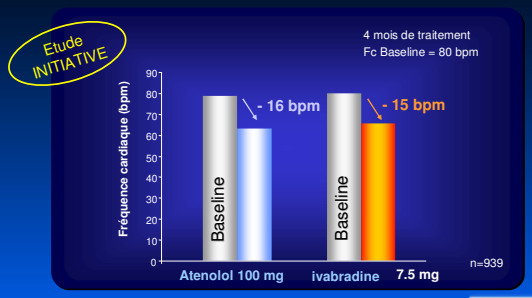
- "Traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez les patients en rythme sinusal normal et présentant une contre-indication ou une intolérance aux bêta-bloquants, ou dont le traitement béta-bloquant est insuffisant"

  ~7 millions de patients angineux chroniques aux USA

Efficacité clinique chez les patients avec angor stable



Réduction comparative de la fréquence cardiaque

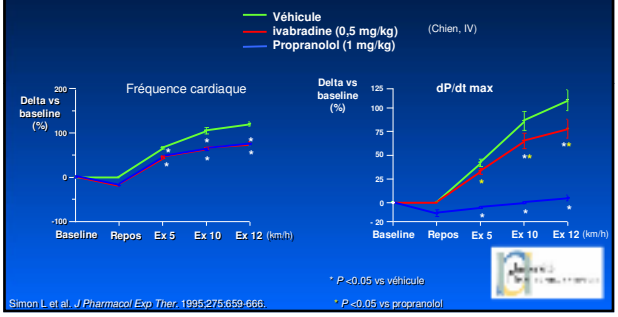


Même réduction de la fréquence cardiaque ivabradine et aténolol

Tardif JC et al. *Eur Heart J.* 2005;26:2529-2536.

Réduction similaire de la fréquence cardiaque

Absence d'effet inotrope négatif



* *P* <0.05 vs véhicule

* *P* <0.05 vs propranolol

Simon L et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995;275:659-666.