I. Rappels physio-pathologiques

A. Grandes pathologies cardio-vasculaires

1. Angor

➢ Par définition : **déséquilibre entre besoins et apports en O_2 du myocarde**
  ➔ Augmentation des besoins
  ➔ Diminution des apports

Causes de la diminution des apports en O_2 :

- **Sténose** : le plus souvent d'origine athéromateuse
- **Spasme coronarien** (dépendance au tabac eg.) : le plus souvent surajouté à une sténose mais peut provoquer un angor à lui-seul

Au départ : **angor d'effort** *(rappel : à l'effort, les besoins en O_2 du myocarde augmentent)*

✓ **Points-clés du traitement de l'angor :**

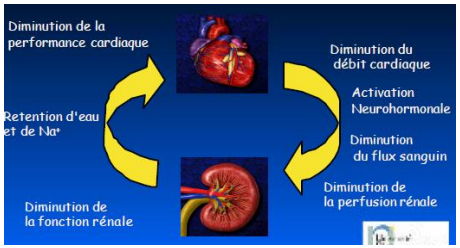
➢ **Augmenter les apports en O2**
  ➔ Vasodilatation : *trinitrine, dérivés nitrés, inhibiteurs des canaux calciques*

➢ **Diminuer les besoins en O2**
  ➔ Ralentissement de la fréquence cardiaque : *bêta-bloquants, inhibiteurs des canaux calciques bradycardisants, ivabradine*
  ➔ Diminution de la force de contraction : *bêta-bloquants*

2. Insuffisance cardiaque

Un cercle vicieux se met en place entre le cœur et le rein :

- Diminution du débit cardiaque
- Activation neurohormonale



(les organes « nobles » doivent continuer d'être perfusés correctement)

- Diminution du flux sanguin rénal
- Souffrance rénale
- Diminution de la fonction rénale
- Rétention d'eau et de sodium
- Augmentation de la volémie
- Augmentation du travail cardiaque
- Aggravation de l'IC

✓ **Points-clés du traitement de l'IC :**

➢ **Diminuer la symptomatologie**
  ➔ Diminution de la volémie : *diurétiques*
  ➔ Renforcement de la force de contraction *(inotropisme positif)* : *digoxine* ☠
  ➔ Vasodilatation

➢ **Réduire la mortalité**
  ➔ *IEC ± ARA2*
  ➔ *Bêta-Bloquants (indication très récente)*
  ➔ *Spironolactone*

3. Hypertension artérielle essentielle

Très fréquente (30% des patients de plus de 60 ans), il s'agit d'un **facteur de risque** pour de nombreuses autres pathologies, notamment la propagation de l'**athérosclérose**. On a des atteintes de nombreux organes cibles, en particulier :

➢ Le **cœur** : *IC, angor, hypertrophie ventriculaire gauche,…*
➢ Le **rein** : *insuffisance rénale*
➢ Le **cerveau** : *AVC*

- ✓ **Points-clés du traitement de l'HTA (traitement au long cours, à vie) :**
- ➢ **A court terme : Diminuer la morbidité (atteinte des organes cibles)**
- ➢ **A long terme : Diminuer la mortalité**

B. Généralités sur les traitements à visée cardio-vasculaire

Buts des traitements :

- ✓ **HTA** : Diminuer la PA jusqu'à atteindre **PAS<140mmHg et PAD<90mmHg**
- ✓ **IC** : Diminuer la **mortalité** et les **hospitalisations**
- ✓ **Angor** : Diminuer la **symptomatologie**

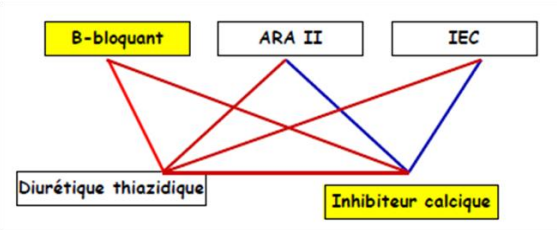
Pourquoi traiter l'HTA ?

- ➢ Fréquence des complications **cérébro-vasculaires beaucoup plus importante** chez l'hypertendu
- ➢ **Traitement de l'HTA : diminution de la morbi-mortalité**

Guidelines du traitement de l'HTA → Plusieurs grands groupes de médicaments :

- ✓ **Inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (ISRAA)** *eux-mêmes composés de deux groupes :*
  - ➔ **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)**
  - ➔ **Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 (ARA2)**
- ✓ **Bêta-Bloquants** (💣*soumis à forte discussion dans le traitement de l'HTA*)
- ✓ **Inhibiteurs des canaux calciques (ICC)**
- ✓ **Diurétiques thiazidiques**

Comment traiter ? On peut associer les classes médicamenteuses **deux à deux** (*effet additif sur la baisse de la TA*) selon le schéma du **« petit bateau »**.



Traitements des autres pathologies cardiaques :

- ➢ Angor : **Bêta-Bloquants, ICC**
- ➢ IC : **Bêta-Bloquants, ISRAA, diurétiques thiazidiques**
- ➢

II. Inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone

A. Rappels sur le SRAA

Unité fonctionnelle de base du rein=néphron

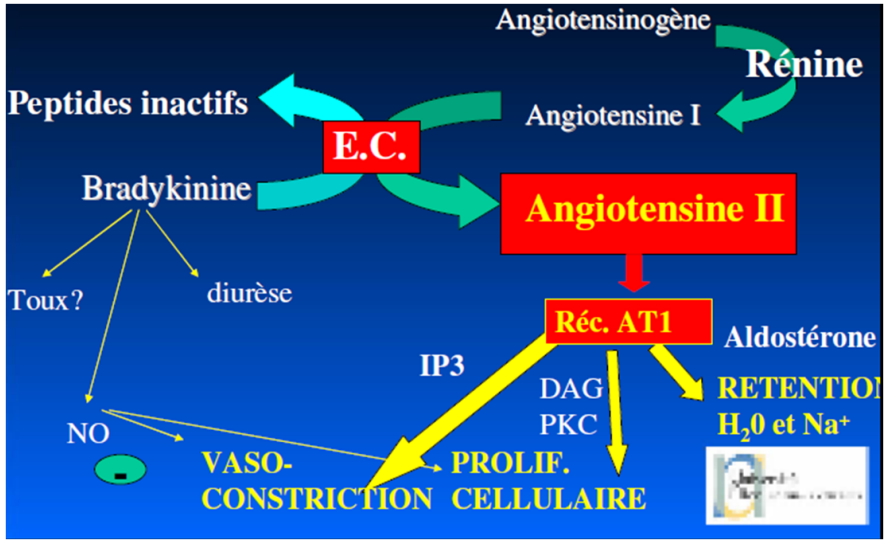
- **glomérule** (structure vasculaire) → filtration du sang
- capsule de Bowman
- tube proximal
- anse de Henlé
- tube distal

Glomérule=structure artérielle située entre une artériole afférente et une artériole efférente

Appareil juxta-glomérulaire : *entre l'artériole afférente et l'artériole efférente, là où passe le tube distal*

- ➔ Intérêt : captation **pression dans artériole afférente** + **contenu en sel de l'urine**
- ➔ Régulation de la sortie anormale de sel dans les urines
- ➔ Sécrétion de **rénine** en cas de baisse de pression dans l'artériole afférente

- La rénine clive l'**angiotensinogène** (*foie*) en **angiotensine I**.
- L'**enzyme de conversion** forme l'**angiotensine II** à partir de l'angiotensine I (*et dégrade les bradykinines en peptides inactifs*).
- L'angiotensine II agit au niveau de **récepteurs AT1**.
- On a sécrétion d'**aldostérone** (*rétention d'eau et de sel → augmentation de la volémie*), stimulation de la **prolifération cellulaire** et **vasoconstriction**.



B. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Découverts à partir de toxines de venin de serpent… *(Chocs hypotensifs gravissimes)*

DCI	Nom de spécialité	Dose (mg)	Prises/j	
Captopril	Lopril ®	50-150	**2**	Blockbuster
Enalapril	Rénitec ®	5 à 40	1	Me too
Lisinopril	Zestril ®	20-80	1	Me too
Périndopril	Coversyl ®	2-8	1	Me too
Ramipril	Triatec ®	2,5-10	1	Me too
Trandolapril	Odrik ®	2-4	1	Me too
Fosinopril	Fozitec ®	10-20	1	Me too

- Mécanisme d'action : **inhibition de l'EC**
- **Tous génériqués**
- La terminaison en « **-pril** » est caractéristique de cette classe.
- Ce sont tous des **pro-drogues** **SAUF** le **captopril** et le **lisinopril**.
  *Ex : l'énalapril inactif est métabolisé en énalapril**ate** actif qui inhibe l'EC*

- **Particulièrement adaptés** pour les patients **hypertendus** présentant :
  - ✓ Un antécédent d'**infarctus du myocarde**
  - ✓ Une **IC**
  - ✓ Une **néphropathie glomérulaire protéinurique** *primitive ou secondaire (DID)*
- Habituellement **bien tolérés**
- **Produits efficaces**

Contre-indications	Antécédents d'œdème angioneurotique (Quincke) **Sténose bilatérale des artères rénales** (*insuffisance rénale aigüe par arrêt de la perfusion rénale*) Hyperkaliémie Prise de diurétiques épargnants potassiques **GROSSESSE (T2-T3)** (*anuries terminales*)
Effets indésirables	**Toux sèche** (10-30% ; *accumulation de bradykinines ?*) Hyperkaliémie (IR et prise d'AINS) **Hypotension brutale et IRA** (*sténose artères rénales, diurétiques*) Exanthème Oedèmes angioneurotiques Dysgueusie (*goût métallique, captopril à fortes doses*)
Interactions médicamenteuses	**Diurétiques hyperkaliémiants** (*hyperkaliémie*) **Diurétiques, imipramine, antipsychotiques** (*hypotension*) Sulfamides hypoglycémiants (*hypoglycémie*) Lithium (*hyperlithémie*) Salicylés à forte dose (*IRA*)
Précautions à prendre	Surveillance du **ionogramme** (*kaliémie*) et de la **créatininémie** (*augmentation tolérée jusqu'à +5%*) une semaine après le début du traitement
Coût journalier	**Variable** selon la molécule, peut varier **du simple au triple** (*Coversyl® des laboratoires Servier®*)

C. Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARA2)

L'angiotensine II peut se fixer sur deux types de récepteurs :

➔ Récepteurs **AT1** :
- **Vasoconstriction**
- Sécrétion d'**aldostérone**
- Libérations de **catécholamines**
- Stimulation de la **prolifération**
- **Hypertrophie**

➔ Récepteurs **AT2** :
- **Vasodilatation**
- **Inhibition** de la **croissance** et de la **différenciation** cellulaire
- **Apoptose**

La fixation de l'angiotensine II sur les récepteurs AT1 entraîne la libération d'**inositol triphosphate** (IP3) qui va provoquer la sortie du **calcium** du réticulum sarcoplasmique. Ceci active la **calmoduline** qui phosphoryle la **MLC** (*Myosin Light Chain*) **kinase**, qui devient active et phosphoryle à son tour la myosine → **Contraction du muscle lisse vasculaire**

Les ARA2 (=**sartans**) agissent sur **les récepteurs AT1 uniquement**. On va donc avoir un **blocage de la vasoconstriction**. Mais en plus l'angiotensine II va se fixer sur les **récepteurs AT2**, qui vont stimuler l'action d'une **MLC phosphatase**, d'où une **vasorelaxation**.

- **Produits efficaces**
- Nombreux **me too** →Différence : **affinité pour le récepteur AT1**

DCI	Nom de spécialité	Dose (mg)	Prises/j	
Losartan	Cozaar ®	50-100	1	Blockbuster
Candésartan	Atacand ®	4-16	1	Me too
Valsartan	Tareg ®	40-80	1	Me too
Irbésartan	Aprovel ®	75-300	1	Me too
Eprosartan	Teveten ®	600	**2**	Me too
Telmisartan	Micardis ®	40-80	1	Me too

- **Efficacité sur le nycthémère** (*variations de la PA sur 24h : baisse la nuit*)
- Intérêt des ARA2 vs. IEC : pas d'accumulation de bradykinines
  ➔ **Incidence de la toux moins élevée** avec des ARA2
- **Extrêmement bien tolérés** (*//placebo*)

Contre-indications	Sténose bilatérale des artères rénales Hyperkaliémie **GROSSESSE (T2-T3)**
Précautions à prendre	💣Association à diurétique En cas de **déplétion sodée** ou de **réduction de la volémie** (*traitement diurétique préalable*), traitement commencé à **faibles doses** En cas d'**IR** et chez le **sujet âgé** : • **Posologie adaptée** • Surveillance de la **kaliémie** et de la **créatininémie une semaine après le début du traitement**
Coût journalier	**Plus élevé que celui des IEC** (*plus récents*)

III. Digitaliques

- Médicaments de l'**IC**
- **Classe délicate,** d'**utilité limitée** et **DANGEREUSE** ☠

  ➔ **Augmentation de la contractilité** myocardique (*inotrope +*)
  ➔ **Augmentation de l'activité parasympathique** (*nerf vague*)
  ➔ **Ralentissement de la FC**
  ➔ **Diminution de la vitesse de conduction atrio-ventriculaire**
  ➔ **Augmentation de l'excitabilité cardiaque** (💣*si cœur déjà excitable* → *catastrophe potentielle*)

Utilisation initiale : diurétique (*Withering : digitale pourpre*)
💣Augmentation des doses → ☠ : médicaments à **index thérapeutique étroit**

Pharmacologie

- **Sensibilisation du baroréflexe** : *inhibition sympathique + stimulation vagale*
- Inhibition de la **Na^+/K^+-ATPase** membranaire :
  ➔ Enrichissement de la cellule en Na+
  ➔ Activation de l'échangeur Na+/Ca2+
  ➔ **Augmentation du Ca2+ intracellulaire : effet inotrope + et proarythmogène**

Efficacité dans l'IC ?

- ✓ Efficacité **physiopathologique** (*effet inotrope +)*
- ✓ Efficacité **symptomatique** : **aggravation de l'IC** après arrêt du traitement et **diminution** du nombre d'**hospitalisations**

OUI MAIS : pas d'effet sur la mortalité globale ! (*diminution de la mortalité par progression de l'IC*)

➔ Efficacité possible pour de **faibles doses**

UN digitalique disponible :

- **Digoxine**
  - ➔ Comprimés sécables : **0,250 mg (Digoxine ®)** ou 0,125 mg (Hémigoxine ®)
  - ➔ Soluté buvable 5µg/mL
  - ➔ Injectable 50 µg/mL (*urgence, problèmes de malformations des vaisseaux chez certains nouveaux-nés*)

- *Digitoxine* (*Digitaline Nativelle ®) retirée du marché (💣💣💣*)

Pharmacocinétique de la digoxine

- Absorption : 55-90%
- Délai d'action : 20-30 min
- **Demi-vie** : **36-48 h** (💣*si intoxication, exposition prolongée au médicament…*)
- **Elimination rénale** (*exposition prolongée si patient en IR et/ou âgé*)
- **Zone thérapeutique** : **0,8 à 2 ng/mL**
  - ➔ **Concentration résiduelle optimale pour le traitement de l'IC : 0,8 à 1 ng/mL**
  - ➔ **Index thérapeutique très étroit**

Quand utiliser les digitaliques ?	Intérêt surtout si le patient est en **ACFA** (*Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire*) A réserver aux patients ayant une **dysfonction systolique** **En seconde intention** et associés aux IEC, diurétiques et parfois bêta-bloquants (*cardiomégalie en FA)*
Quand éviter les digitaliques ?	Dysfonction sinusale BAV 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	Début après avoir vérifié **ECG + ionogramme + créatininémie** **Maintenu à 0,25-0,50 mg/j** **0,125 si patient âgé et/ou IR modéré à sévère → clairance !** (💣💣💣) **Intérêt de la mesure des concentrations sériques**
Effets indésirables évocateurs d'un surdosage	Souvent : digoxinémies > 2 ng/mL, parfois moins (**normale : 0,8-1,2 ng/mL**) Hyperexcitabilité cardiaque : *tachycardie supraventriculaire/ventriculaire, FV* Troubles de la conduction : *BAV* Troubles digestifs : *nausées, vomissements, anorexie* Troubles neurologiques et visuels : *confusions, dyschromatopsies (halos verdâtres)*
Associations dangereuses	Souvent des anti-arythmiques : *quinidine, vérapamil, flécaïnide, propaférone, amiodarone* (↗digoxinémie) Autres médicaments à risque : *atropine, etc.*

IV. Ivabradine

- **I_f** est un **courant potassique** et **sodique** agissant de manière cyclique.
- Fonctionne dans les **deux sens.**
- Sous-unités **HCN_2** et **HCN_4.**
- Responsable d'une **dépolarisation diastolique partielle** jusqu'à atteindre le niveau seuil d'un **nouveau potentiel d'action** (*cellules automatiques*).

✓ **Ivabradine** (Procoralan ®) : **inhibition sélective du courant I_f**
- ➔ Diminution de la pente de dépolarisation lente des cellules pacemaker du nœud sinusal
- ➔ **Réduction de la FC** (*diminution de l'espace RR*)
- ➔ Médicament de l'**angor**
- ➔ **AMM centralisée**

Indications	"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**"

- Ivabradine vs. Bêta-Bloquants :
  - ➔ **Même efficacité dans la réduction de la FC**
  - ➔ **MAIS pas d'effet inotrope –** (*les bêta-bloquants diminuent la FC ET la contractilité*)
  - ➔ **Intéressant si IC** (*pas de dépression de la contractilité*)
  - ➔ **TOUJOURS EN SECONDE INTENTION** après les bêta-bloquants