

République Tunisienne
Ministère de l'Enseignement Supérieur
Et de la recherche scientifique

Université de Sfax

Faculté de médecine de Sfax



COURS DE PHARMACOLOGIE SPECIALE CARDIOVASCULAIRE ET RESPIRATOIRE (Module CNP)

3^{ème} année Médecine (DCEM1)

Coordinatrice du module

Pr Lobna Ben Mahmoud

Coordinatrices des sous-modules

Pr Lobna Ben Mahmoud

Pr kamilia Ksouda

Pr Hanen Ghazzi

ANNEE UNIVERSITAIRE 2025-2026

Table des matières

LES ANTI-HYPERTENSEURS	1
INTRODUCTION AUX ANTIHYPERTENSEURS	3
LES DIURETIQUES	6
INHIBITEURS DU SYSTEME RENINE ANGIOTENSINE ALDOSTERONE	20
A. INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION (IEC)	20
B. ANTAGONISTES DES RECEPTEUR DE L'ANGIOTENSINE II	28
C. LES INHIBITEURS DE LA RENINE	29
LES BETABLOQUANTS.....	31
LES INHIBITEURS CALCIQUES	40
Les autres antihypertenseurs.....	50
A. ANTIHYPERTENSEURS CENTRAUX.....	50
B. LES ALPHASBLOQUANTS	54
C. ACTIVEURS DES CANAUX POTASSIQUES	55
REIN ET MEDICAMENTS.....	57
MEDICAMENTS DE L'INSUFFISANCE CORONAIRE	64
MEDICAMENTS DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE	74
LES ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES.....	91
LES ANTICOAGULANTS	100
A. LES HEPARINES ET AUTRES ANTICOAGULANTS INJECTABLES	100
B. LES ANTICOAGULANTS ORAUX	110
LES FIBRINOLYTIQUES	124
LES ANTI-ARYTHMIQUES	129
MEDICAMENTS DE L'ASTHME ET DE LA BRONCHO-PNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE	144
LES ANTITUBERCULEUX	159

LES ANTI-HYPERTENSEURS

Objectifs éducationnels :

- 1- Classer les antihypertenseurs selon leur principale action sur les mécanismes de régulation de la pression Artérielle.
- 2- Déterminer les effets pharmacodynamiques au niveau cardiaque et vasculaire de chaque antihypertenseur
- 3- Citer les diurétiques commercialisés en Tunisie et les différentes classes auxquelles ils appartiennent.
- 4- Enumérer les niveaux d'action des différentes classes de diurétiques
- 5- Décrire le mécanisme d'action des diurétiques
- 6- Décrire les propriétés pharmacodynamiques des diurétiques (thiazidiques, diurétiques de l'anse, diurétiques distaux)
- 7- Pour chaque classe de diurétiques citer les propriétés pharmacocinétiques qui ont une implication thérapeutique
- 8- Poser les indications des différentes classes de diurétiques
- 9- Reconnaître les contre-indications des diurétiques
- 10- Surveiller un traitement diurétique
- 11- Prescrire un diurétique en cas de polythérapie
- 12- Classer les IEC selon leur structure chimique
- 13- Expliquer les principales caractéristiques pharmacocinétiques des IEC
- 14- Justifier par leur propriétés pharmacodynamiques les indications des IEC
- 15- Citer les effets indésirables des IEC
- 16- Citer les contre-indications des IEC et en déduire les précautions d'emploi
- 17- Citer les antagonistes de l'AngII commercialisés en Tunisie
- 18- Comparer les propriétés pharmacologiques, indications, contre indications et effets indésirables des antagonistes de l'AngII par rapport aux IEC
- 19- Déterminer les paramètres pharmacocinétiques du Losartan et du Valsartan
- 20- Comparer les caractéristiques pharmacocinétiques des bêtabloquants
- 21- Expliquer les contre-indications des bêtabloquants par leur mécanisme d'action ou leur pharmacocinétique

- 22- Comparer les actions cardiovasculaires des différentes classes d'inhibiteurs calciques
- 23- Décrire les propriétés pharmacocinétiques des différents inhibiteurs calciques
- 24- Citer les effets indésirables des inhibiteurs calciques
- 25- Citer les indications et contre-indications des inhibiteurs calciques

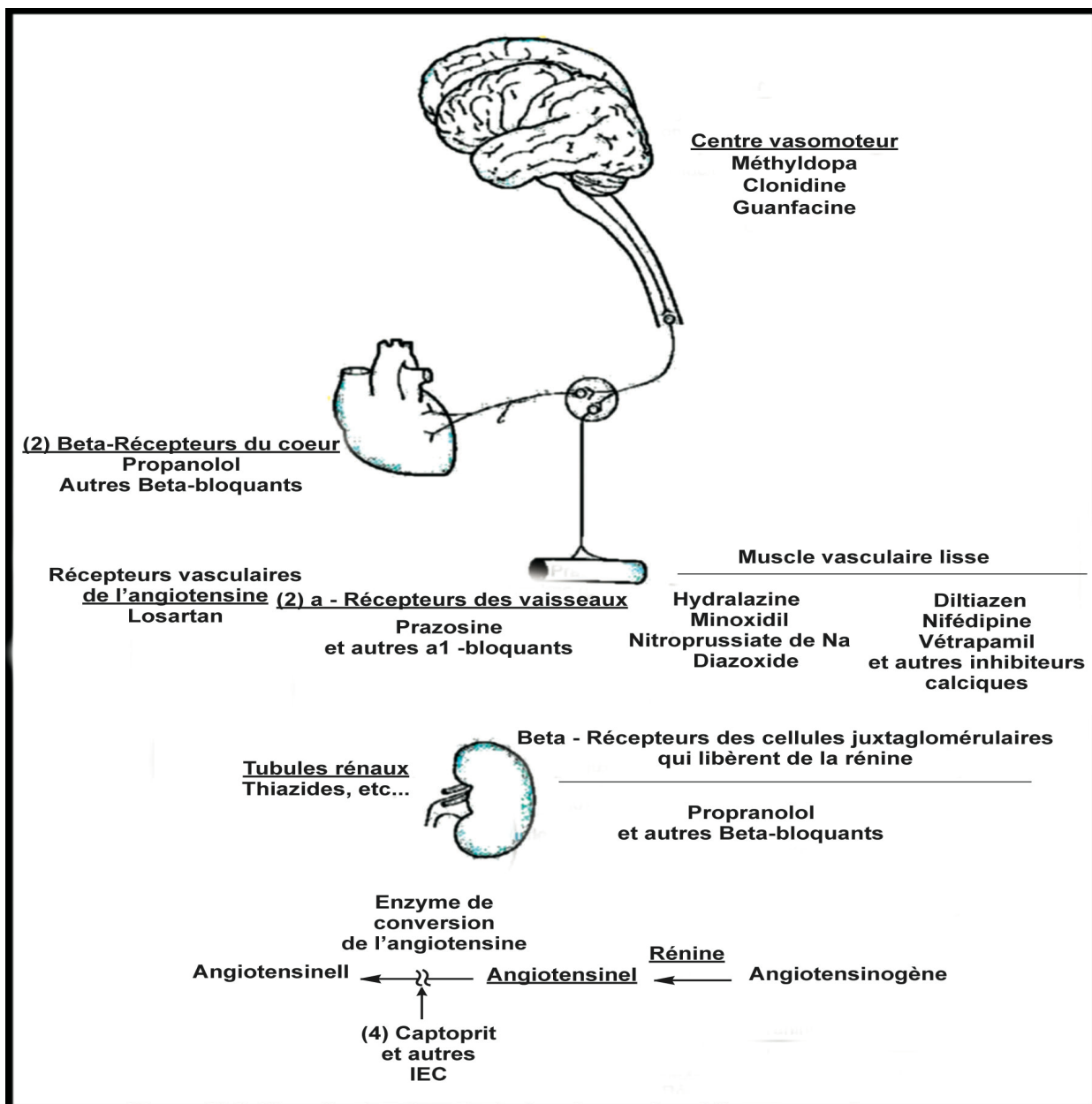


fig.1 : Sites d'action des principales classes des médicaments antihypertenseurs

INTRODUCTION AUX ANTIHYPERTENSEURS

OBJECTIFS EDUCATIONNELS

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 antihypertenseur.
3. Citer le niveau et le mécanisme d'action des différentes classes d'antihypertenseurs.

1. INTRODUCTION

La maladie hypertensive expose à de multiples risques qui concernent plusieurs organes, notamment le cœur, les reins, le cerveau, les yeux. **L'HTA est un facteur de risque cardio-vasculaire.**

« L'HTA est définie de façon consensuelle par une **PAS $\geq$ 140 mmHg et/ou une PAD $\geq$ 90 mmHg**, mesurées au cabinet médical, et confirmées (au minimum par 2 mesures par consultation, au cours de 3 consultations successives, sur une période de 3 à 6 mois) » (HAS) (tableau 1).

Tableau 1. Définition de HTA selon OMS

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 ("severe")	$\geq$ 180	$\geq$ 110

Le but de la thérapeutique en particulier médicamenteuse est d'amener les chiffres tensionnels 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.

La 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.

L'arsenal thérapeutique actuel est composé de drogues anti-hypertensives et des règles hygiéno-diététiques.

Il existe 4 familles principales de 1^{ère} intention : les Bêtabloquants, les diurétiques, les inhibiteurs calciques (IC) et les inhibiteurs du SRAA et **3 familles secondaires de 2^{ème} intention** : les vasodilatateurs à action directe, les alphas bloquants et les antihypertenseurs à action centrale.

2. GENERALITES

2.1. REGULATION DE LA PRESSION ARTERIELLE ET IMPACT DES MEDICAMENTS :

La pression artérielle (PA) : c'est la force exercée par le sang sur la paroi des artères. Elle se mesure en mmHg ou pascal. Elle reflète la contraction cardiaque: c'est une valeur oscillante et synchrone de la contraction cardiaque.

$$PAM = (PAS + 2PAD) / 3$$

(PAM : pression artérielle moyenne ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique)

Le système cardiovasculaire a pour rôle de maintenir la perfusion périphérique continue des organes afin d'optimiser le rendement cellulaire

La régulation de la PA se fait à plusieurs niveaux :

- **Court terme:** par le système nerveux central (réflexe ischémique central), baroréflexe et chémoréflexe
- **Moyen terme,** par les systèmes hormonaux (rénine angiotensine, adrénaline, noradrénaline, arginine vasopressine, facteur atrial natriurétique)
- **Long terme,** par les reins

Ils n'ont pas tous la même importance avec des délais également différents.

2.1.1 REGULATION RAPIDE :

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

entraîne une régulation instantanée.

2.1.2 REGULATION A MOYEN TERME :

La glande médullosurrénale peut être considérée comme un ganglion modifié du système orthosympathique. C'est un neurone post-ganglionnaire modifié.

La sécrétion de catécholamines est sous le contrôle principalement du noyau du tractus solitaire (NTS) qui intègre des informations en provenance de barorécepteurs afin d'assurer la régulation de la pression artérielle (circuit baroréflexe).

2.1.3. REGULATION A LONG TERME :

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 juxta-glomérulaire 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.

3. NIVEAUX D'ACTION DES ANTIHYPERTENSEURS :

A. Antihypertenseurs agissant au niveau du SNC : les Antihypertenseurs centraux

B. Antihypertenseurs agissant au niveau du cœur : Les bêtabloquants et les inhibiteurs calciques.

C. Antihypertenseurs agissant au niveau de la cellule musculaire lisse artérielle : les inhibiteurs calciques, les alphas bloquants et les vasodilatateurs par action directe.

D. Antihypertenseurs agissant au niveau des reins : les diurétiques (déplétion sodique), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (S.R.A.A), les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-rénines, les bêtabloquants.

LES DIURETIQUES

PREREQUIS

Physiologie de la diurèse (voir annexe)

1- INTRODUCTION

Les diurétiques sont des médicaments prescrits dans le traitement de nombreuses pathologies posant un problème de santé publique telles que l'insuffisance cardiaque (IC), l'hypertension artérielle (HTA) et l'Insuffisance rénale (IR). Ce sont des médicaments généralement bien tolérés mais nécessitent une surveillance particulière lors de leur utilisation thérapeutique. Le risque d'effets indésirables devient plus important en cas d'associations médicamenteuses.

2-DIFFERENTES CLASSES DE DIURETIQUES

Le lieu d'action détermine actuellement la classification des diurétiques. On distingue :

- Les salidiurétiques qui agissent essentiellement au niveau de l'anse de Henle et du tube contourné proximal (TCP) 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 agissent sur les échanges cationiques ($\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{H}^+$) au niveau des sites tubulaires distaux (Tableau I).

Tableau I : Classification et présentations des diurétiques

CLASSE	DCI	SPECIALITE
DIURETIQUES DE L'ANSE	furosémide bumétanide acide étacrynique	LASILIX* BURINEX* EDECRINE*
DIURETIQUES THIAZIDIQUES	chlorothiazide hydrochloro-thiazide	DIURILIX* ESIDREX*
ET APPARENTES (SULFAMIDES)	chlortalidone Indapamide	HYGROTON* FLUDEX*
DIURETIQUES ANTI-ALDOSTERONE	spironolactone canrénone canrenoate de k+	ALDACOTNE* PHANURANE* SOLUDACTONE*
PSEUDO-ANTI-ALDOSTERONE	triamtérène amiloride	TERIAM* MODAMINE*

3-Principales caractéristiques

3-1- Définition

Les diurétiques inhibent la réabsorption tubulaire du sodium filtré au niveau du glomérule de façon variable selon les médicaments et leurs sites d'action sur le néphron. Ils sont donc des salidiurétiques. L'élimination hydrique est la conséquence de l'effet natriurétique (1 litre pour 140 mmol de sodium). Par contre, les aquarétiques (antagonistes de l'ADH) ont une action qui se limite à une augmentation de la quantité d'eau éliminée.

3-2- Action salidiurétique

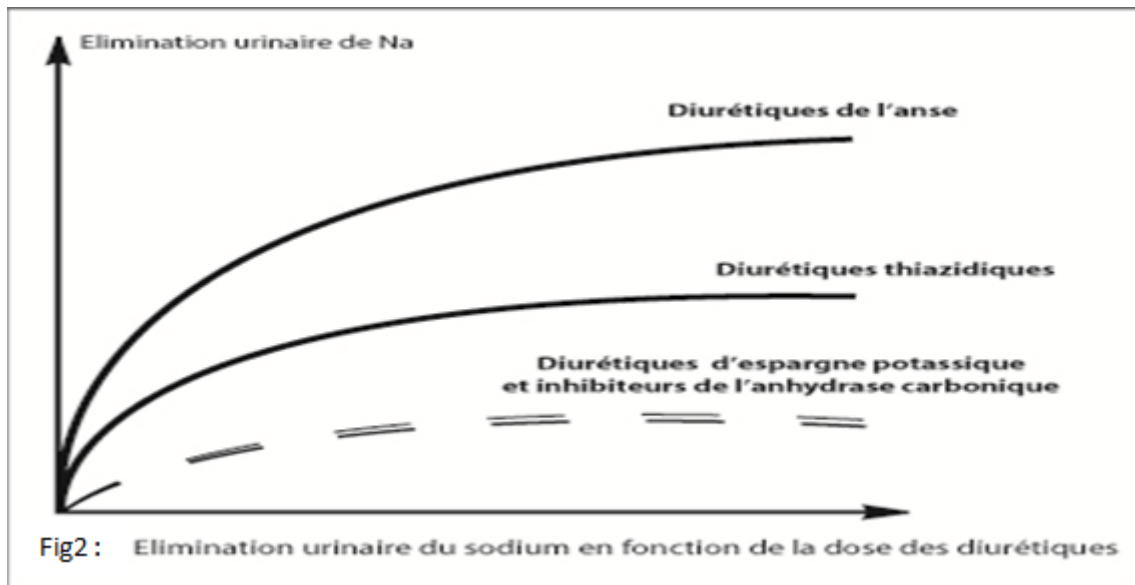
3-2-1- Profil pharmacologique

L'importance de la natriurèse engendrée par un diurétique va dépendre de son inhibition de la réabsorption tubulaire du sodium filtré. Cependant, l'inhibition de la réabsorption des ions sodium n'est pas exclusive. En effet, les diurétiques vont également modifier l'élimination urinaire d'autres électrolytes. Il est possible de caractériser les différentes familles de diurétiques par le profil de leurs effets sur l'élimination urinaire de l'eau et des électrolytes.

3-2-2-Site d'action et intensité de l'effet natriurétique

Tous les diurétiques n'ont pas la même intensité natriurétique (figure 2). Cette variation est conditionnée par leur site d'action sur le néphron. En effet, elle est moyenne pour les

thiazidiques car ils agissent au niveau du segment cortical de dilution de l'anse de Henle, où le pourcentage de sodium réabsorbé varie de 5 à 10% du sodium ultrafiltré. Les diurétiques de l'anse de Henle, agissant sur la branche ascendante de l'anse, ont un effet natriurétique variant de 20 à 30% ce qui explique la puissance de leur action diurétique. Par contre, les diurétiques épargnant le potassium exercent leurs effets au niveau du tubule distal où le pourcentage de sodium réabsorbé ne représente que 2 à 3% du sodium ultrafiltré.



3-3- Action vasculaire :

Il est possible que les modifications des échanges ioniques transmembranaires qui sous-tendent l'action natriurétique puissent modifier la réactivité des fibres musculaires lisses vasculaires. Il est bien démontré que les diurétiques de l'anse entraînent une dilatation veineuse indépendante de l'action diurétique.

Pour un diurétique donné, l'action anti-hypertensive maximale peut être obtenue à une dose très inférieure à celle entraînant une salidiurèse maximale. La recherche de la dose efficace anti-hypertensive permet de réduire la fréquence des effets indésirables dépendant de l'importance de la natriurèse (figure.3).

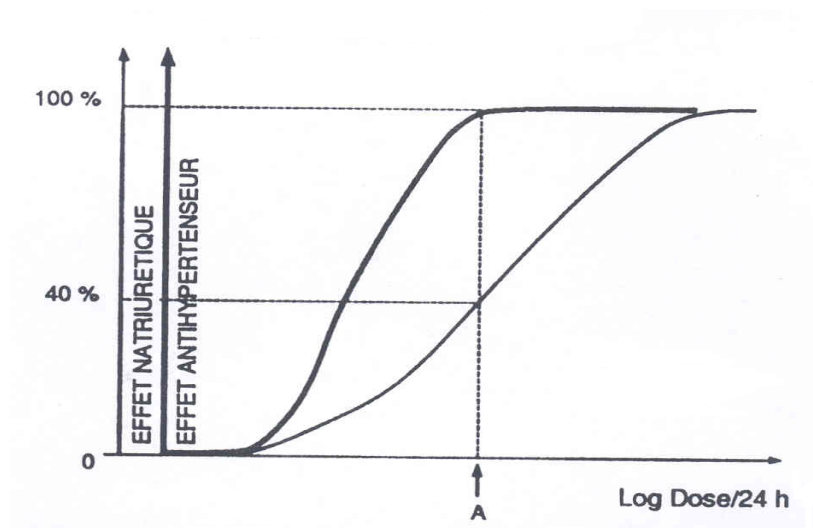


fig. 3 : Dissociation des courbes dose-action salidiurétique et dose-action anti-hypertensive (hydrochlorothiazide)

4-Pharmacodynamie

4-1- Les diurétiques thiazidiques et apparentés

Ce sont des dérivés de structure sulfamidée.

Ils inhibent la réabsorption de Na^+ et de Cl^- au niveau du tube contourné proximal et surtout au niveau du segment cortical de dilution. On obtient une augmentation de la diurèse, avec élimination accrue de Na^+ , Cl^- , K^+ et H^+ . L'arrivée de quantités élevées de Na^+ dans la lumière du tube distal provoque un hyperaldostérionisme secondaire qui accroît les échanges entre Na^+ d'une part et H^+ ou K^+ d'autre part. Il s'en suit une augmentation de l'élimination urinaire de H^+ et de K^+ .

Leur efficacité est moyenne. L'action salidiurétique s'accompagne d'une diminution de la filtration glomérulaire et aussi d'une diminution de l'élimination de l'acide urique dans les urines. L'élimination urinaire du calcium est réduite. Une tendance à l'hyperglycémie est observée (l'hypokaliémie inhibe la rentrée du glucose dans les cellules périphériques favorisant l'apparition d'un diabète sucré). Il existe aussi une augmentation modeste des lipides circulants.

AU TOTAL : diurèse accrue avec augmentation de l'élimination urinaire du Na^+ , Cl^- , K^+ et H^+ . L'élimination urinaire de Ca^{++} et de l'acide urique est réduite.

4-2- Les diurétiques de l'anse

4-2-1 Effets rénaux

Les diurétiques de l'anse agissent principalement par inhibition de l'ATPase Na^+/K^+ dépendante. On observe une inhibition de la réabsorption du Na^+ et du Cl^- au niveau du segment ascendant de l'anse de Henlé. L'augmentation de la diurèse est due en particulier à la moindre réabsorption d'eau par la branche descendante de l'anse en raison de la réduction du gradient osmotique corticopapillaire. L'excrétion importante de Na^+ , de Cl^- s'accompagne à un moindre degré d'excrétion de K^+ et de H^+ . Ils ont une efficacité plus élevée que celle des thiazidiques.

A TOTAL : Action diurétique avec tendance à avoir des urines iso-osmotiques du fait de l'abolition du gradient corticopapillaire. Cette action est rapide, importante et augmente proportionnellement aux doses.

On observe une augmentation de l'élimination urinaire du Na^+ , Cl^- , K^+ , H^+ , Ca^{++} , Mg^{++} . L'élimination urinaire de l'acide urique est diminuée.

4-2-2 Effets extrarénaux

a- Action vasculaire

Elle est plus sensible après injection intraveineuse et en présence d'un bilan hydrosodé équilibré. Ils entraînent une augmentation du flux plasmatique rénal par diminution des résistances vasculaires intra-rénales. Le débit de filtration glomérulaire reste stable d'où l'intérêt en cas d'insuffisance rénale.

En injection, les diurétiques de l'anse entraînent une baisse rapide des pressions auriculaires droites, artérielle et capillaire pulmonaire ainsi qu'une diminution du débit cardiaque et de la fraction d'éjection systolique. La pression artérielle systémique baisse. Cet effet peut être dû à une diminution de la résistance vasculaire pulmonaire résultant d'une libération de PG.

b- Effets métaboliques

La tolérance au glucose est altérée lors du traitement par le furosémide au long cours. Il aurait une action glycogénolytique au niveau du foie. On évoque également une diminution de la sécrétion d'insuline et une déplétion en K^+ .

4-3- Les diurétiques épargnant le K^+

Ces médicaments ont en commun un même profil salidiurétique. Ils sont également dénommés « diurétiques distaux ». Ils inhibent la réabsorption des ions sodium au niveau terminal du néphron (fin du tube contourné distal (TCD) et segment cortical du tube

collecteur). Ils diminuent la sécrétion d'ions K^+ et de protons, rendant ainsi les urines alcalines. Leur efficacité est faible. La concentration et la dilution des urines ne sont pas modifiées. On distingue deux sous-classes de diurétiques épargnant le K^+ :

4-3-1 Antagonistes de l'aldostérone

Ils entrent en compétition avec l'aldostérone endogène pour se fixer sur ses récepteurs et les inactiver. Cette fixation bloque le mécanisme de synthèse des protéines à l'origine du transfert actif du Na^+ . Ainsi, leurs actions natriurétique et antikaliurétique ne sont importantes que s'il existe un hyperaldostéronisme.

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

La spironolactone (ALDACTONE) et le canrénoate (SOLUDACTONE) sont métabolisés par le foie en canrénone (PHANURANE) métabolite actif quantitativement prépondérant.

4-3-2 Pseudo-antialdostérone (Amiloride (MODAMIDE*), Triamtérène (TERIAM*))

Ils ont une action salidiurétique indépendante de l'aldostérone. Ils bloquent les échanges distaux Na^+/K^+ , H^+ en diminuant la perméabilité membranaire au Na^+ (au niveau du TCD). Ainsi, il n'y a pas de temps de latence au début et à l'arrêt du traitement.

Les diurétiques d'épargne potassique ne sont qu'exceptionnellement utilisés de façon isolée : leur effet natriurétique est trop faible et le risque d'une hyperkaliémie importante et grave est fréquent.

5-Pharmacocinétique

5-1- Les diurétiques thiazidiques et apparentés (DT)

Les diurétiques thiazidiques sont assez rapidement résorbés par le tube digestif. Ils commencent à agir au bout d'une heure après leur ingestion : délai d'action et durée d'action longue (plus longue que les diurétiques de l'anse). La liaison aux protéines plasmatiques (LPP) varie 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 en général.

5-2- Les diurétiques de l'anse (DA)

La résorption digestive est bonne, expliquant l'action rapide au bout de 15 à 30 mn. Le délai d'action par voie intraveineuse est de 1 à 2 mn. La durée d'action est relativement

brève : 3 heures après injection intraveineuse et 7 heures par voie orale. La LPP est importante.

L'élimination 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'importance de la salidiurèse est plus étroitement corrélée au débit de l'excrétion urinaire du diurétique qu'à sa concentration plasmatique. L'élimination biliaire existe aussi et s'accroît en cas d'insuffisance rénale.

5-3- Les Diurétiques épargneurs de K⁺

La survenue et la durée de l'action de la spironolactone sont conditionnées par la cinétique de l'effet de l'aldostérone sur le tissu cible qui est lente.

Le triamterène est métabolisé par le foie mais l'excrétion urinaire est une voie majeure d'élimination pour la forme active et le métabolite. Sa demi-vie est courte.

L'amiloride est excrété sous forme inchangée dans l'urine. Sa demi-vie est longue.

6-Indications

6-1- Les diurétiques thiazidiques et apparentés

6-1-1- œdèmes

En l'absence d'urgence, c'est un traitement symptomatique lors d'une insuffisance cardiaque ou d'une cirrhose du foie. Les œdèmes d'origine rénale ne constituent pas une indication des thiazidiques.

6-1-2- HTA

A court terme, l'effet antihypertenseur est dû à une déplétion sanguine en Na⁺ et à l'hypovolémie. Secondairement, le volume 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 aux agents vasoconstricteurs.

6-1-3- Diabète insipide

Effet antidiurétique paradoxal du fait de la réduction de la filtration glomérulaire.

6-1-4- Hypercalciurie idiopathique compliquée de lithiase calcique.

6-2- Les diurétiques de l'anse

6-2-1 A forte dose : par voie parentérale si on veut réaliser une déplétion sodée rapide et intense :

- Œdème Aigue du Poumon
- HTA maligne
- Insuffisance rénale aiguë (IRA) : ce traitement n'est efficace que s'il y a compensation des pertes hydro-électrolytiques.
- Insuffisance rénale chronique : traitement d'appoint
- Hypercalcémie aiguë

6-2-2 A faible dose : par voie orale :

- Œdème par rétention hydrosodée
- Insuffisance cardiaque
- Cirrhose
- Syndrome néphrotique
- HTA : traitement au long cours par le furosémide avec peu de risque d'hypokaliémie.

6-3- Les diurétiques épargnant le K⁺

- Hyper aldostérisme primaire ou secondaire
- Syndrome œdémateux avec déplétion potassique (insuffisance cardiaque, syndrome néphrotique, cirrhose).
- Déplétion potassique
- HTA

7-Effets indésirables

7-1- Les diurétiques thiazidiques

7-1-1 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.

✓ 7-1-2 Sans rapport avec l'action diurétique :

- ✓ Tendance diabétogène
- ✓ Accidents d'hypersensibilité (les thiazidiques sont des sulfamides) : éruptions cutanées, thrombopénie

7-2- Les diurétiques de l'anse

- ✓ Risque d'alcalose hypokaliémique hypochlorémique : prévenue en augmentant les apports de K⁺ ou en associant un diurétique épargneur de K⁺.
- ✓ Les risques de désordre hydro-électrolytique sont beaucoup plus grands que pour les thiazidiques.
- ✓ Risque de déplétion sodée et d'hypovolémie en particulier au cours du traitement des insuffisances rénales aiguë et chronique (IRA et IRC)
- ✓ Hyperuricémie
- ✓ Tendance diabétogène : risque moins important qu'avec les thiazidiques
- ✓ Trouble de l'audition : ototoxicité dose-dépendante surtout lors de l'association
- ✓ Réaction d'hypersensibilité
- ✓ Nausées, diarrhée
- ✓ Céphalée

7-3- Les diurétiques épargnant le K⁺

7-3-1 Liés à l'action diurétique

- ✓ .Hyperkaliémie
- ✓ .Déshydratation avec hémococoncentration
- ✓ .Elévation modérée de l'uricémie

7-3-2 Liés à la nature du produit

- ✓ Gynécomastie chez l'homme, troubles des règles chez la femme lors de l'utilisation de la spironolactone (analogie structurale avec les hormones sexuelles).
- ✓ Anémie mégaloblastique avec le triamterène qui a une faible action antifolique
- ✓ Somnolence.

8- CONTRE-INDICATIONS

8-1- Les diurétiques thiazidiques et apparentés

8-1-1 Relatives

- ✓ Goutte ou hyperuricémie
- ✓ Diabète sucré
- ✓ Hyponatrémie
- ✓ Hypokaliémie

8-1-2 Absolues

- ✓ Insuffisance rénale sévère
- ✓ insuffisance hépatique
- ✓ Allergie aux sulfamides

- ✓ 3ème trimestre de grossesse de : risque de thrombocytopénie chez le fœtus.

8-2- Les diurétiques de l'anse

- ✓ Diabète
- ✓ Goutte
- ✓ Association à un aminoside
- ✓ Association de deux diurétiques de l'anse

8-3- Les diurétiques épargnant le K⁺

- ✓ Nouveau-né et prématuré : immaturité de la fonction hépatique
- ✓ Insuffisance rénale
- ✓ Troubles de la conduction
- ✓ Certaines associations médicamenteuses
- ✓ Association de deux diurétiques épargneurs de K⁺
- ✓ Association au KCl ou au lithium

9-PRECAUTIONS D'EMPLOI

- ✓ Surveillance de la natrémie, kaliémie, uricémie, glycémie et calcémie.
- ✓ Pour les diurétiques hypokaliémiants, 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.

10-INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

10-1- Association de diurétiques entre eux

La prescription simultanée de deux diurétiques agissant sur le même site d'action n'est pas bénéfique, car l'action natriurétique se trouve rarement majorée tandis que l'effet sur le potassium est bien souvent exagéré.

10-2- Interactions médicamenteuses et kaliémie

10-2-1-Majoration de l'hypokaliémie lorsqu'un diurétique hypokaliémiant est associé :

- ❖ Aux laxatifs stimulants
- ❖ A l'amphotéricine B (voie IV)
- ❖ Aux corticoïdes ou minéralocorticoïdes

10-2-2-L'hypokaliémie engendrée par les diurétiques majeure les effets toxiques des médicaments suivants:

- ❖ Digitaliques (majoration des effets toxiques)
- ❖ Antiarythmiques: quinidiniques, sotalol, amiodarone, bépridil, brétylium, disopyramide (risque de torsade de pointe).

10-2-3- L'association de diurétiques hyperkaliémiants entre eux ou avec les sels de potassium ou les IEC risque d'entraîner des hyperkaliémies potentiellement létales.

10-2-4- Les associations majorant la survenue d'autres effets indésirables

- ✓ Les diurétiques de l'anse majorent les effets oto- et néphrotoxiques des aminosides ainsi que les effets néphrotoxiques des céphalosporines.
- ✓ Les AINS inhibent la synthèse des PG vasodilatatrices. L'adjonction d'un diurétique, si elle entraîne une déshydratation peut induire une insuffisance rénale.
- ✓ L'association des IEC à des diurétiques hypokaliémiants permet de limiter le risque d'hypokaliémie et de potentialiser leur effet hypotenseur. Mais lors d'une déshydratation causée par les diurétiques, l'association à un IEC entraîne une diminution de la filtration glomérulaire due à l'inhibition des effets vasoconstricteurs de l'angiotensine II sur l'artère efférente ce qui peut induire une insuffisance rénale aigue.
- ✓ Les produits de contraste iodés : le risque de survenue d'insuffisance rénale est augmenté chez le patient déshydraté, en particulier si de fortes doses de produit de contraste sont utilisés.

11-ASSOCIATIONS FIXES

MODURETIC* : Hydrochlorothiazide + Amiloride

ISOBAR* : methylclothiazide + triamterène

CYCLOTERIAM* : cyclothiazide + Triamterène

ALDACTAZINE* : spironolactone + Furosémide

ECAZIDE* : hydrochlorothiazide + Captopril

CO-RENITEC* : Hydrochlorothiazide + Enalapril

12-CONCLUSION

Les diurétiques agissent essentiellement par inhibition de la réabsorption tubulaire du sodium.

L'action des diurétiques de l'anse est rapide et puissante justifiant leur utilisation dans le traitement de certaines urgences médicales telles que l'OAP, l'HTA maligne et l'insuffisance rénale aiguë à fortes doses.

Les diurétiques peuvent être utilisés dans le traitement chronique de l'insuffisance cardiaque et l'HTA. Cependant, il faut veiller à réduire le risque d'effets indésirables en cherchant la dose minimale efficace et en tenant compte du terrain et des médicaments associés.

ANNEXE : PHYSIOLOGIE DE LA DIURESE

1. Mécanisme de la diurèse

La connaissance des mécanismes physiologiques de la sécrétion urinaire est nécessaire à la compréhension du mécanisme d'action des diurétiques (figure. 4).

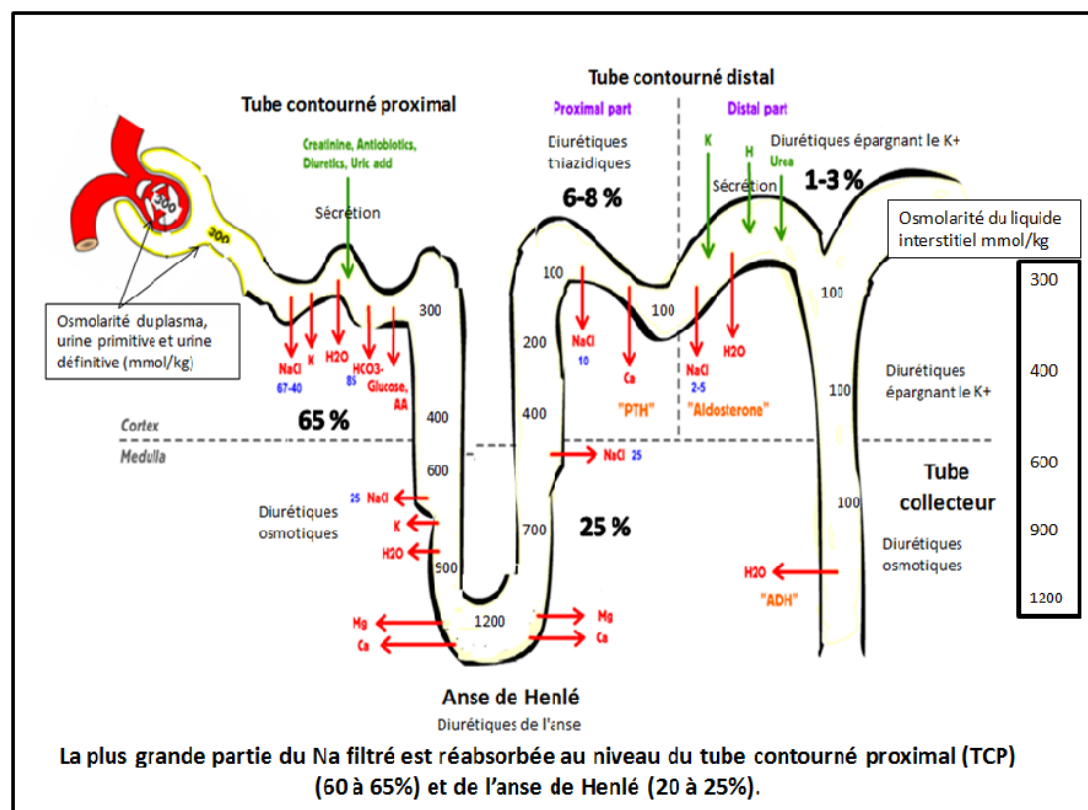


fig. 4 : Mécanisme de la diurèse et sites d'action des diurétiques

1.1. La filtration glomérulaire

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.

1.2. La réabsorption et l'excrétion 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 crée.

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^+ . Cette réabsorption est réglée par l'aldostérone.

2. 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 cortico-papillaire.

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 ascendante de l'anse de Henlé, le liquide tubulaire redevient progressivement iso-osmotique.

3. La Dilution de l'urine

Dans la partie la plus distale de la branche ascendante de l'anse 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 : le segment cortical de dilution.

Dans les tubes collecteurs l'eau est attirée par l'hypertonie du liquide interstitiel. Cette perméabilité à l'eau est variable et sous la dépendance de l'hormone antidiurétique (A.D.H.).

INHIBITEURS DU SYSTEME RENINE ANGIOTENSINE ALDOSTERONE

A. INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION (IEC)

1- INTRODUCTION

Les IEC sont des médicaments de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque congestive. Ils ont pour point d'impact principal le système rénine angiotensine aldostérone (SRAA). Parallèlement, ils bloquent la dégradation de la bradykinine.

Les IEC deviennent très nombreux et se différencient surtout par leurs propriétés pharmacocinétiques.

2- RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

Le système rénine – angiotensine-aldostérone (SRAA)

C'est un élément important de la régulation à court et à long terme de la pression artérielle sanguine. Les facteurs qui diminuent la pression artérielle (PA) sanguine, telle une baisse du volume sanguin (régime pauvre en Na⁺, diurétiques, hémorragie) ou une diminution des résistances périphériques (vasodilatateurs) stimulent la libération de rénine par les reins.

La rénine

C'est un enzyme qui agit sur l'angiotensinogène (substrat de la rénine) pour catalyser la formation d'un décapeptide, l'angiotensine I. Ce décapeptide est coupé par l'enzyme de conversion (EC) de l'angiotensine pour donner un octapeptide, l'angiotensine II (AgII). De même l'EC est une peptidase qui permet l'inactivation de la bradykinine (figure 1)

Récepteurs à l'angiotensine

Ce sont des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés via une protéine G à une phospholipase C (PLC) L'AgII stimule le système des phosphatidyl inositides et la PLC, entraînant une augmentation du Ca⁺⁺ intracellulaire et une activation de la chaîne légère de la myosine donc une vasoconstriction.

Il existe deux types de récepteurs membranaires à l'Ag II (AT1 et AT2), mais dans l'état actuel, seul le récepteur AT1 semble être impliqué dans les effets de l'Ag II.

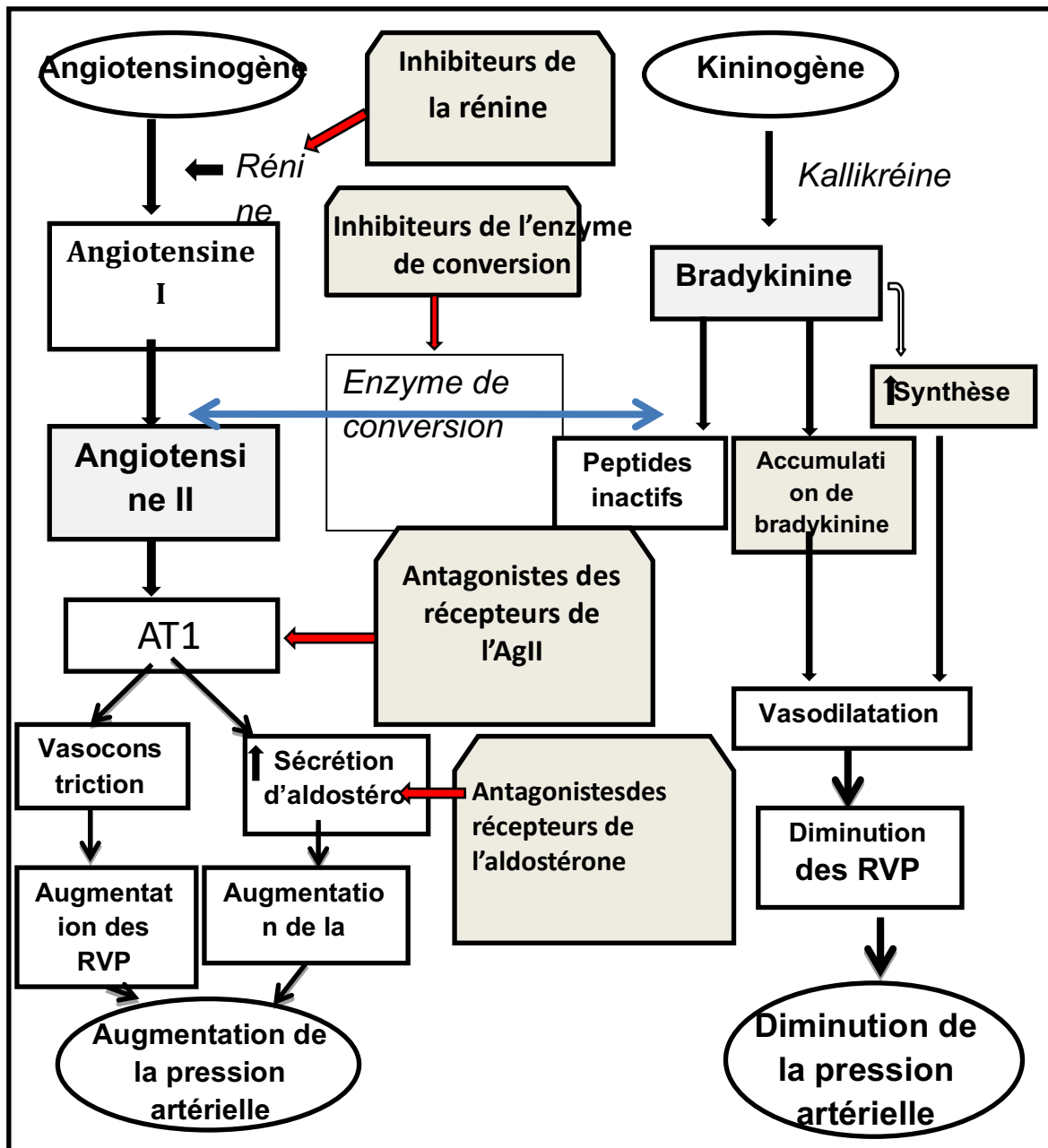


Figure 1 : Système rénine angiotensine et sites d'action d'antihypertenseurs
(RVP: Résistances Vasculaires Périphériques)

Action de l'angiotensine II (AgII)(figure 2)

L'EC est deux fois vasoconstricteur (VC):

- ✓ en libérant un puissant VC, l'Ag II
- ✓ en stimulant la dégradation d'un puissant vasodilatateur VD, la bradykinine.

L'interaction entre système RAA et Kallikreine-Kinine pourra être complétée par une possible action sur le système des PG. La bradykinine étant capable de majorer la formation des PG vasodilatatrices (PGI₂ et PGE₂).

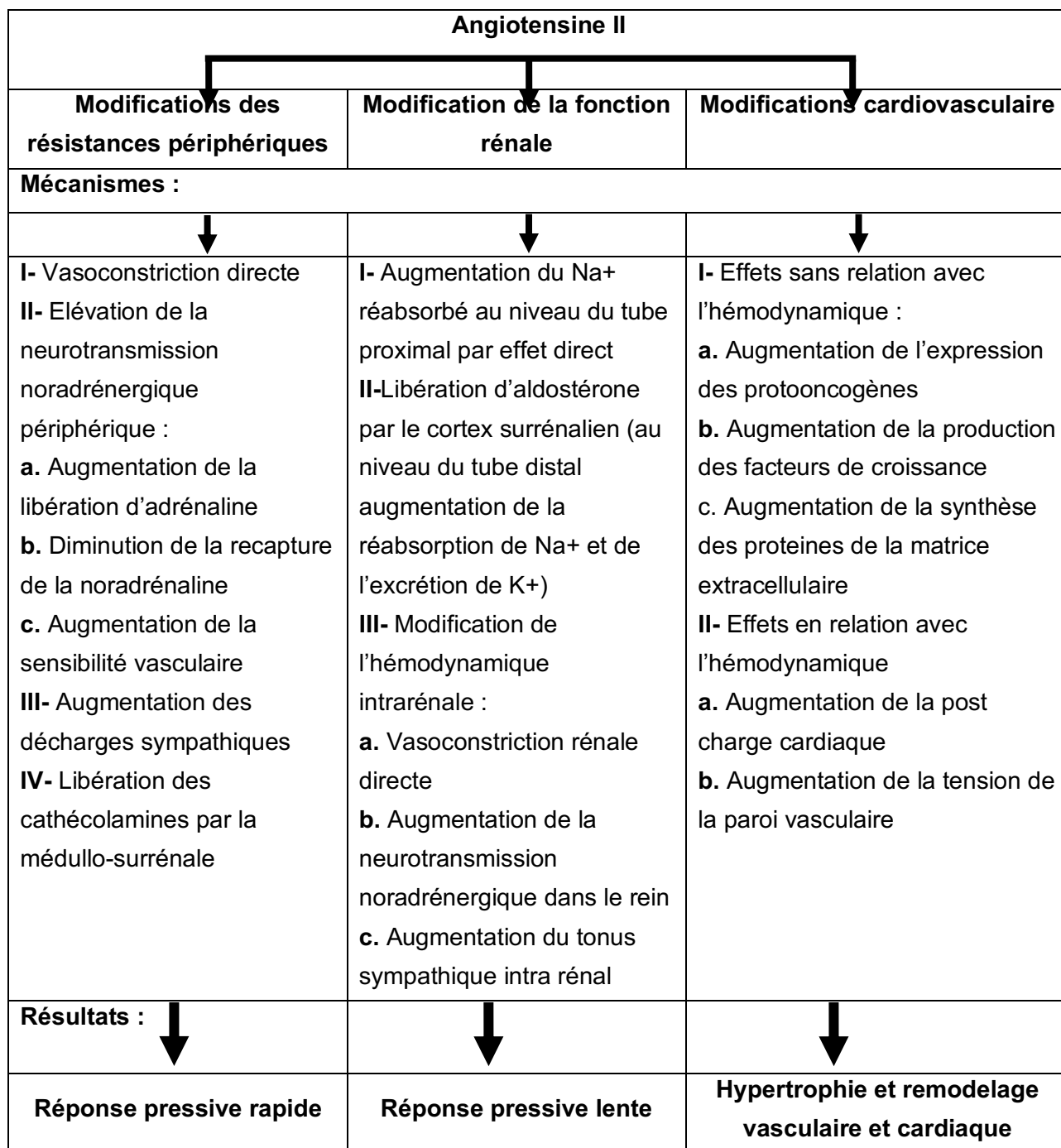


Figure 2 : Différentes actions de l'angiotensine II (GOODMAN et GILMAN)

3-CLASSIFICATION CHIMIQUE

Les IEC sont des molécules issues de la synthèse chimique. Ils peuvent être classés en fonction de leur structure chimique :

- ✓ IEC comportant une fonction thiol (-SH) : Captopril (LOPRIL*)

- ✓ IEC non soufrés comportant une fonction acide et une fonction ester qui sont des **pro-médicaments**. In vivo, l'hydrolyse de leur fonction ester entraîne l'apparition de di-acides qui correspondent aux métabolites actifs :
 - Enalapril (RENITEC*) - Perindopril (COVERSYL*)
 - Ramipril (TRIATEC*) – Quinapril (ACUITEL*)
- ✓ IEC non soufrés comportant deux fonctions acides : Lisinopril (ZESTRIL*)

4-PHARMACOCINETIQUE :

A l'exception du captopril et du lisinopril, les IEC sont tous des pro-médicaments se présentant sous la forme d'un ester rapidement absorbé par le tractus digestif. Cet ester est hydrolysé au niveau hépatique afin d'être actif. Cette biotransformation principalement hépatique présente une variabilité individuelle qui influence la biodisponibilité du médicament.

Tous les IEC sont éliminés essentiellement par le rein, ce qui nécessite une réduction des doses chez les insuffisants rénaux.

CAPTOPRIL :

- ❖ La résorption est de 70%. Elle est diminuée par l'alimentation.
- ❖ La concentration maximale est atteinte en 1 heure.
- ❖ Il diffuse rapidement dans tous les tissus (sauf SNC)
- ❖ Il passe très peu dans le lait maternel
- ❖ La demi-vie est d'environ 4 heures.
- ❖ Il est métabolisé en plusieurs métabolites qui peuvent se retransformer de nouveau en captopril (prolongement de la durée d'action).
- ❖ L'élimination rénale est de l'ordre de 66% (moitié sous forme inchangée) et 44% sont métabolisés par le foie.

ENALAPRIL :

- ❖ Il est résorbé rapidement par le tractus gastro-intestinal et se transforme en acide énalaprilique actif (60 à 70%). Cette résorption est non modifiée par les aliments.
- ❖ Il passe dans le lait à faible concentration
- ❖ La demi-vie d'élimination est de 11 heures. Celle du métabolite est de 35 heures.
- ❖ La voie rénale est la principale voie d'élimination (acide énalaprique). L'élimination fécale est faible.

Tableau I : PRINCIPAUX PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DES IEC

DCI	BIODISPONIBILITE	DEMI-VIE (h)	EXCRETION
Captopril	70	2	rein
Enalapril	40	11	rein
Eprindopril	40-55	9	rein
Ramipril	55-65	11-27	rein, bile
Lisinopril	25	40	rein

5-MÉCANISME D'ACTION

Le mécanisme d'action des IEC passe par l'inhibition de l'enzyme de conversion qui entraîne essentiellement une baisse de la formation d'angiotensine II (et donc une accumulation d'angiotensine I avec augmentation de l'activité rénine plasmatique). De façon concomitante, il existe une chute du taux plasmatique d'aldostérone et une accumulation simultanée de bradykinine, puissant vasodilatateur. Ils augmentent aussi la formation de PGI₂ et diminuent la réactivité vasculaire aux catécholamines.

6- PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

6-1-Effets cardiovasculaires

6-1-1– Effets hémodynamiques périphériques

a- Chez le sujet sain

En régime normosodé, les IEC entraînent une baisse modérée de la PA. Cette dernière ne s'accompagne pas d'augmentation de la fréquence cardiaque qui serait en rapport avec :

- ✓ une activation vagale directe
- ✓ l'absence de mise en jeu du baroreflexe

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 PA.

b- Chez le sujet hypertendu

Les IEC entraînent une diminution de la PA liée à la baisse des résistances artérielles périphériques. Si l'activité rénine plasmatique est initialement élevée, il faut être prudent dans l'instauration du traitement (la chute de la PA risquant d'être brutale). L'association d'un régime désodé ou de diurétiques potentialise l'effet hypotenseur. La réduction de la PA ne s'accompagne pas d'hypotension orthostatique.

L'arrêt brutal d'un traitement aux IEC ne s'accompagne pas d'effet rebond. Chez l'hypertendu non insuffisant cardiaque, les IEC n'entraînent pas de variation du débit cardiaque ni de la fréquence cardiaque.

Les IEC diminuent la masse myocardique et améliorent ainsi l'indice de relaxation du myocarde.

c- Chez l'insuffisant cardiaque (IC)

Les IEC entraînent :

- ✓ Une diminution de la post-charge grâce à la baisse des résistances artérielles systémiques et de la PA.
- ✓ Une veinodilatation permettant de diminuer la précharge (médiée par les PG).

Cette vasodilatation mixte est responsable d'une augmentation de la fraction d'éjection systolique et du débit cardiaque (de 20-30%) sans tachycardie, voire même une diminution de la fréquence cardiaque.

Cette augmentation du débit cardiaque permet, conjointement à la diminution de la précharge, une nette diminution des pressions de remplissage donc des pressions veineuses et capillaires pulmonaires.

6-1-2- Effets cardiaques

Deseffets bénéfiques sur les vaisseaux coronaires sont observés en s'opposant à la vasoconstriction induite au cours de l'ischémie par la stimulation du système sympathique et rénine angiotensine.

6-2-Effets rénaux

Les IEC entraînent une vasodilatation des artères et des artérioles rénales, responsables d'une augmentation du débit sanguin rénal sans augmentation du débit de filtration glomérulaire.

En cas de sténose rénale bilatérale ou en cas d'hypovolémie, il y aura stimulation du S RAA permettant par le biais d'une vasoconstriction importante de l'artériole efférente de maintenir une pression de filtration glomérulaire satisfaisante. Dans ce cas, la prescription

d'IEC provoquera la baisse de la filtration glomérulaire pouvant conduire à une insuffisance rénale aiguë oligo-anurique.

Plusieurs facteurs concourent à un effet natriurétique

- ✓ Diminution de la production d'aldostérone.
- ✓ Chute d'angiotensine II circulante.

7- INDICATIONS

✓ Hypertension artérielle :

Le captopril est utilisé à la dose de 50 à 150mg/j répartie en deux à trois prises.

L'énalapril, dont l'absorption digestive n'est pas influencée par la prise alimentaire, peut être utilisé à la dose de 20mg/j en prise unique. Elle peut être portée à 40 mg/j en une ou deux prises.

✓ Insuffisance cardiaque congestive :

Les IEC améliorent les conditions de charge et empêchent la rétention hydrosodée. Ils réduisent le remodelage délétère à long terme du cœur et des vaisseaux, ce qui pourrait être responsable de la réduction observée de la mortalité et de la morbidité.

Il faut démarrer le traitement à faible dose surtout si le patient présente une hyponatrémie ou une PA normale ou basse. Pour le captopril, il est recommandé de commencer par 6,25 mg/j (1/4 de cp) et on peut augmenter progressivement la dose tout en surveillant la pression artérielle. Pour l'énalapril, la dose varie de 5 à 20 mg/j selon les patients et administrée en une ou deux prises.

✓ Néphropathie diabétique macroprotéinurique :

Les IEC diminuent la protéinurie et stabilisent la fonction rénale même en l'absence de baisse de la pression artérielle.

✓ Infarctus du myocarde (IDM):

Les IEC permettent une meilleure préservation de la fonction ventriculaire gauche dans les années suivant l'IDM en diminuant le remodelage myocardique et réduisent la mortalité.

8- CONTRE INDICATIONS

- ✓ **Sténose de l'artère rénale** sur rein unique ou sténose bilatérale. Car dans ces conditions, l'angiotensine II serait nécessaire à la constriction des artéioles post-glomérulaires et maintiendrait une filtration glomérulaire adéquate.

- ✓ **Grossesse -Allaitement**
- ✓ **Allergie à ces produits.**

9- PRECAUTIONS D'EMPLOI

9-1- En cas d'activation du système rénine-angiotensine

Dans les situations suivantes : insuffisance cardiaque, traitement concomitant par diurétiques, régime désodé, hypovolémie, le risque d'hypotension artérielle sévère et/ou d'insuffisance rénale impose la prescription de doses modérées et progressives sur plusieurs semaines, sous surveillance clinique (tension artérielle) et biologique (kaliémie, créatininémie)

9-2 - En cas d'insuffisance rénale

La posologie sera adaptée à la clairance de la créatinine et la surveillance biologique (kaliémie, créatininémie) sera rapprochée du fait du risque de dégradation de la fonction rénale.

9-3- En cas d'anesthésie :

L'interruption du traitement peut être recommandée la veille de l'intervention du fait du risque de majoration du risque d'hypotension artérielle.

10- EFFETS INDESIRABLES

Ils sont peu fréquents si la dose n'est pas excessive et l'HTA n'est pas compliquée. Généralement, ils cessent à la diminution de la dose. Il s'agit de :

Altération de la fonction rénale : surtout en cas d'hypovolémie (diurétique $\pm$ régime désodé, personne âgée, insuffisance cardiaque). Il faut préconiser de faibles doses avec surveillance de la fonction rénale surtout chez les patients à risque.

Hyperkaliémie : elle est plus fréquente en cas d'insuffisance rénale ou de diabète. Elle peut être secondaire à un apport excessif en potassium, ou une insuffisance rénale pré-existante et/ou à l'association d'un diurétique épargneur de potassium.

Hypotension artérielle : Elle est rare et souvent asymptomatique. Elle survient au début du traitement et surtout chez les patients à activité rénine plasmatique élevée.

Toux sèche et isolée : Elle n'est pas dose dépendante. Elle est gênante et nécessite parfois l'arrêt du traitement. Elle disparaît dans les 4 jours qui suivent l'arrêt du traitement.

Troubles digestifs peu fréquents : nausées, douleurs abdominales et épigastalgies, anorexie.

Troubles du goût voire agueusie : effet spécifique au captopril, en rapport avec la présence du groupement thiol, à posologie élevée. C'est un effet indésirable rare (<10% des malades).

Autres effets indésirables :

- ✓ Manifestations d'hypersensibilité : prurit, éruption cutanée, œdème de Quincke
- ✓ asthénie, fatigue, céphalée
- ✓ leucopénie, protéinurie, etc,...

11- INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

- ✓ **Sels de potassium et diurétiques épargneurs potassiques** : risque d'hyperkaliémie
- ✓ **Anti-inflammatoires non stéroïdiens** :
 - risque de limitation des effets vasodilatateurs de la bradykinine.
 - risque majoré d'insuffisance rénale.
- ✓ **Lithium** : risque d'augmentation de la lithémie avec signes de surdosage en présence d'IEC.
- ✓ **Neuroleptiques** : potentialisation du risque d'hypotension orthostatique.

12- CONCLUSION

Les IEC sont considérés actuellement comme un traitement de 1^{ère} intention de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque. Ils préviennent la dilatation ventriculaire gauche, réduisent le remodelage délétère du cœur et des vaisseaux et ont un potentiel néphroprotecteur à faible dose chez le diabétique.

Cependant, leur utilisation peut exposer à une modification de la fonction rénale en particulier en cas d'hypovolémie, ou d'insuffisance rénale préexistante ou chez le sujet âgé. Pour cela une surveillance régulière de la fonction rénale et de la kaliémie est nécessaire.

B. ANTAGONISTES DES RECEPTEUR DE L'ANGIOTENSINE II

1-INTRODUCTION

Le losartan et le valsartan sont parmi les premiers inhibiteurs des récepteurs type I de l'Ag (AT1) commercialisés en Tunisie.

Losartan : **COZAR*** cp 50 mg - Valsartan : **TAREG*** gel 40mg et 80 mg

2-MECANISME D'ACTION

L'activité anti-hypertensive est la conséquence du blocage spécifique et compétitif des récepteurs AT1 de l'Angiotensine II.

Ils sont impliqués dans la vasoconstriction, la sécrétion d'aldostérone et la libération de NA. Le blocage de ces récepteurs réduirait également l'hypertrophie myocardique.

3-INDICATIONS

- ✓ Hypertension artérielle (HTA)
- ✓ Insuffisance cardiaque congestive

4-PHARMACOCINETIQUE

Le losartan est actif par voie orale et métabolisé de façon très importante en un métabolite principal actif. La demi-vie du métabolite est de 6 à 9 heures.

5-EFFETS INDESIRABLES

Les effets indésirables sont similaires à ceux décrits pour les IEC y compris le risque lié à l'utilisation pendant la grossesse, à l'exception de la toux et de l'angi-oedème (médiés par la bradykinine ?).

6-CONTRE-INDICATIONS

- ✓ Grossesse
- ✓ Allaitement
- ✓ Hypersensibilité à ces substances
- ✓ Sténose bilatérale des artères rénales ou sténose sur rein unique.

7-CONCLUSION

Les IEC sont considérés actuellement comme traitement de 1^{ère} intention dans l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque. Le potentiel néphroprotecteur à la fois des IEC et des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II a été confirmé.

Il ne paraît pas possible à l'heure actuelle de privilégier l'une ou l'autre de ces deux classes. De plus la toux qui est un effet indésirable des IEC et qui pourrait être due à l'augmentation de la bradykinine, peut être observée aussi lors du traitement par les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II.

C. LES INHIBITEURS DE LA RENINE

La rénine est l'enzyme qui catalyse la formation d'angiotensine I à partir de l'angiotensinogène. Son inhibition empêche la formation d'angiotensine I.

Les inhibiteurs de la rénine permettent un blocage **plus puissant et plus spécifique** du SRAA. Ils interviennent sur la **première étape de la cascade du système**. De plus, la rénine est très spécifique de l'angiotensinogène et n'a pas d'autre substrat connu. Les inhibiteurs de la rénine abaissent la pression artérielle, diminuent la concentration d'angiotensine I et II et d'aldostérone et, comme les IEC et les ARA II, augmentent la concentration plasmatique de rénine.

L'aliskiren est le premier inhibiteur de la rénine non peptidique, actif par voie orale, proposé dans le traitement de l'HTA. Il s'agit d'un puissant inhibiteur compétitif de la rénine. Il est commercialisé aux États-Unis, en Europe et en France mais il n'est pas encore commercialisé en Tunisie.

Pharmacologie et mécanisme d'action

L'aliskiren présente une biodisponibilité faible (2 à 3 %). Son absorption est réduite après un repas riche en graisse (il faut la prendre avec un repas léger). L'état d'équilibre est atteint après 7 jours d'une prise journalière. Sa liaison aux protéines est de l'ordre de 49,5 %. Il ne présente pas d'interaction avec le cytochrome P450. Sa demi-vie terminale d'élimination est de 23 à 36 heures permettant une prise unique journalière. Il est principalement éliminé par voie biliaire sous forme inchangée. Les variations de la fonction rénale et hépatique n'interfèrent pas sur sa pharmacocinétique.

La puissance de l'aliskiren inhibiteur vis-à-vis de la rénine humaine et sa demi-vie pharmacocinétique prolongée lui confèrent une activité biologique de blocage du SRAA in vivo équivalente à celle d'un ARA II ou d'un IEC. Il est actuellement uniquement indiqué dans **le traitement de l'HTA** seule ou en association synergique avec l'hydrochlorothiazide. La combinaison avec un IEC ou un ARAII permet une baisse de la pression artérielle supérieure à ce qu'elle est avec la monothérapie.

Les effets indésirables les plus fréquemment décrits sont les céphalées et les diarrhées. L'apparition de ces dernières est dépendante de la dose. Elles deviennent plus fréquentes pour une posologie de 600 mg/j.

LES BETABLOQUANTS

1- INTRODUCTION

Les bêtabloquants ou adrénolytiques bêta ou anti-adrénergiques bêta sont des substances qui bloquent de façon compétitive la stimulation des récepteurs bêta par les catécholamines au niveau du système nerveux autonome sympathique.

Cette famille représente une des grandes découvertes thérapeutiques. En plus de l'angine de poitrine et de l'hypertension artérielle où elle joue un rôle de premier plan, ses indications se sont étendues non seulement en cardiologie (trouble du rythme) mais aussi dans d'autres domaines (glaucome, migraine...)

2-ORIGINE

Il s'agit d'une classe médicamenteuse structuralement homogène. Les bêtabloquants sont des molécules issues de la synthèse chimique obtenues à partir de modifications apportées à la structure de l'isoprénaline.

3-SPÉCIALITÉS

Propranolol (AVLOCARDYL*) (Chef de file)- **Acébutolol** (SECTRAL*)

Aténolol (TENORMINE*) - **Bétaxolol** (KERLONE *)- **Céliprolol** (CELECTOL*)

Esmolol (BREVIBLOC *) -**Labétolol** (TRANDATE *)- **Métoprolol** (LOPRESSOR*)

4- PHARMACOCINETIQUE :

La pharmacocinétique des bêtabloquants varie en fonction des produits et des individus. Ceci est lié au phénomène de premier passage hépatique qui dépend de la lipophilie de chaque substance et du métabolisme individuel. En effet, pour les produits lipophiles le phénomène de 1^{er} passage hépatique 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 imprévisibles (variant de 3 à 20fois).

La résorption digestive est bonne (70-95°/°) pour la majorité des produits mis à part l'Acébutolol et l'Aténolol. La liaison aux protéines est variable selon les produits.

Ce sont les bêtabloquants liposolubles qui passent le mieux la barrière hémato-encéphalique. Par ailleurs tous les bêtabloquants passent la barrière foeto-placentaire et dans le lait maternel.

Les bêtabloquants les plus liposolubles (Propranolol, Metoprolol) sont complètement métabolisés par le foie et ont des demi-vies courtes. Alors que les bêtabloquants hydrosolubles (Aténolol, Acebutolol...) sont éliminés à 70% ou plus par le rein sous forme intacte et ont des demi-vies plus longues (voir figure 1). Ces différences dans le métabolisme et l'élimination amènent à choisir le bêtabloquant le mieux adapté lors d'atteinte hépatique ou rénale.

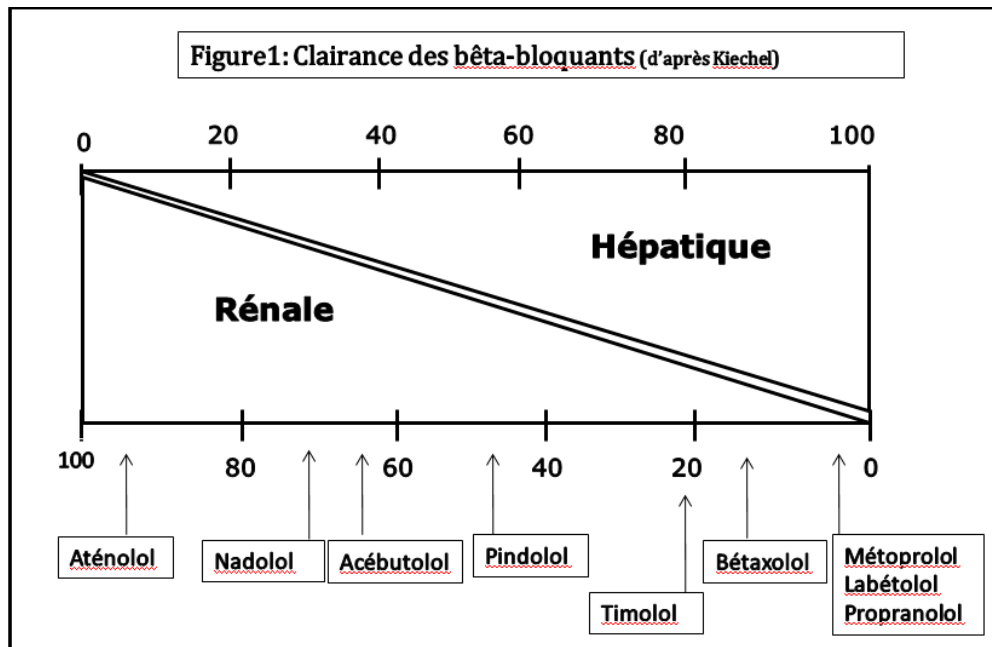


figure.1 : Clairance des Bêtabloquants

Tableau I : Principaux paramètres pharmacocinétiques des bêtabloquants :

DCI	Biodisponibilité %	biotransformation	fixation protéique	T1/2(h)
Acébutolol	20-60	métabolite actif	10-25	3-5
Aténolol	40-60	non	5-10	3-6
Bétaxolol	80-90	métabolite actif	50	16-22
Labétolol	20-40	non	50	4-5
Métoprolol	40-50	métabolite actif	10	3-4
Pindolol	85-95	non	45-50	2-4
Propranolol	20-30	métabolite	90-95	3-5
Sotalol	90-100	non	100	8-17

Timolol	50	non	10	3-5
----------------	----	-----	----	-----

5- PHARMACODYNAMIE

5-1- Mécanisme d'action

Les récepteurs Bêta sont couplés via une protéine G à une adényl-cyclase. Ils sont de Trois types:

- ✓ Bêta 1 (cœur, sécrétion de rénine)
- ✓ Bêta 2 (bronche, utérus, vaisseaux, métabolisme glucidique, humeur aqueuse)
- ✓ Bêta 3 (lipides)

Les bêta-bloquants sont des antagonistes compétitifs des récepteurs Bêta.

5-2- Propriétés pharmacologiques

5-2-1-Pouvoir bêta–adrénolytique

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

L'intensité de ce pouvoir bêtabloquant est variable en fonction des produits. Ces différences n'ont pas d'importance pratique car les quantités de principe actif par comprimé ont été choisies de telle manière qu'on obtienne, à peu de chose près, le même pouvoir bêta-adrénolytique.

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

a. Système cardiovasculaire

Les effets observés sont dus au blocage des récepteurs bêta 1. On observe une bradycardie visible surtout à l'effort. Elle est accompagnée d'une faible diminution de la force contractile (I^-). Ainsi le débit cardiaque (D_c) sera diminué essentiellement par la réduction de la fréquence cardiaque.

Pression artérielle : PA

- ✓ Dans un premier temps (en aigu) :

La PA varie peu car la baisse du débit cardiaque est compensée par une augmentation des résistances périphériques (inhibition de la vasodilatation médiée par la stimulation bêta2 artériolaire).

✓ **Dans un deuxième temps (en chronique) :**

La PA s'abaisse progressivement. Ceci est dû au fait que le débit cardiaque reste abaissé et que les résistances périphériques tendent à revenir à un niveau d'origine.

Débit coronarien :

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

Cette baisse du débit coronarien est en partie compensée par deux facteurs :

- ✓ une meilleure perfusion des coronaires due à l'allongement du temps de remplissage diastolique, conséquence de la bradycardie.
- ✓ une redistribution du sang coronaire en faveur de l'endocarde car la vasoconstriction se manifeste surtout au niveau de l'épicarde.

Effet dromotrope négatif: D⁻

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

Au total : La bradycardie + l'abaissement de la PA : deux facteurs tendant à diminuer le travail cardiaque. Ainsi pour une demande en O₂ fortement réduite et des apports peu diminués et surtout mieux repartis, le cœur travaille dans des conditions d'oxygénation nettement améliorées.

b. Système rénine angiotensine aldostérone (SRAA)

Les bêtabloquants diminuent l'activité du SRAA, la sécrétion de rénine étant sous la dépendance du système bêta. Il en résulte une participation à l'abaissement de la PA, secondaire à la diminution d'angiotensine II et à la diminution de la rétention hydro sodée due à l'aldostérone.

c. bronchoconstriction

Le blocage des récepteurs bêta₂ bronchiques entraîne une bronchoconstriction.

d. Métabolisme

- ✓ Tendence à l'hypoglycémie par réduction de la néoglycogénèse hépatique et inhibition de la sécrétion du glucagon. Il y a de plus « masquage » des signes sympathiques de l'hypoglycémie.
- ✓ Augmentation du cholestérol total et réduction du HDL-cholesterol.

e. Œil

La tension intra-oculaire est réduite par certains bêtabloquants utilisés ainsi dans le traitement du glaucome. Une diminution des sécrétions de l'humeur aqueuse est à l'origine de cette baisse.

5-2-2- Bêtabloquants « cardiosélectifs » :

Certains bêtabloquants agissent de façon sélective sur les récepteurs bêta 1 adrénergiques et ne bloquent ainsi que les récepteurs cardiaques (d'où le nom de cardiosélectifs) et de l'appareil juxtaglomérulaire (fig.2). Les bêta-2 récepteurs des bronches et des vaisseaux sont donc épargnés.

Cette sélectivité n'est jamais absolue et à fortes doses les récepteurs bêta 2 adrénergiques sont aussi bloqués.

Ces produits sont :

- ✓ Acébutolol (**SECTRAL***)
- ✓ Atenolol (**TENORMINE***)
- ✓ Métoprolol (**LOPRESSOR***)
- ✓ Betaxolol (**KERLONE***)

5-2-3 Effets Sympathomimétique Intrinsèque

Paradoxalement, certains bêtabloquants (surtout le Pindolol et à un moindre degré l'Acébutolol) exercent un effet agoniste partiel bêta mimétique, expliqué par l'analogie structurale entre les bêtabloquants et les catécholamines (figure 2).

Sur le plan clinique, cela se traduit par une atténuation du 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). La bradycardie est également atténuée.

5-2-4 Effet Stabilisant de Membrane (ESM)

Cet effet n'a aucun intérêt pratique car il ne se manifeste qu'à très fortes doses. C'est le cas du Propranolol et de l'Acébutolol.

5-2-5 Autres effets

Certains produits ont en plus de l'effet bêtabloquant d'autres effets (fig.2) :

Labetolol (TRANDATE*) : Effet alpha bloquant, ce qui majore l'activité anti hypertensive.

Bucindolol : Action vasodilatatrice par action directe sur la fibre musculaire lisse.

Carvédilol : Effet alpha bloquant, bêtabloquant, action vasodilatatrice

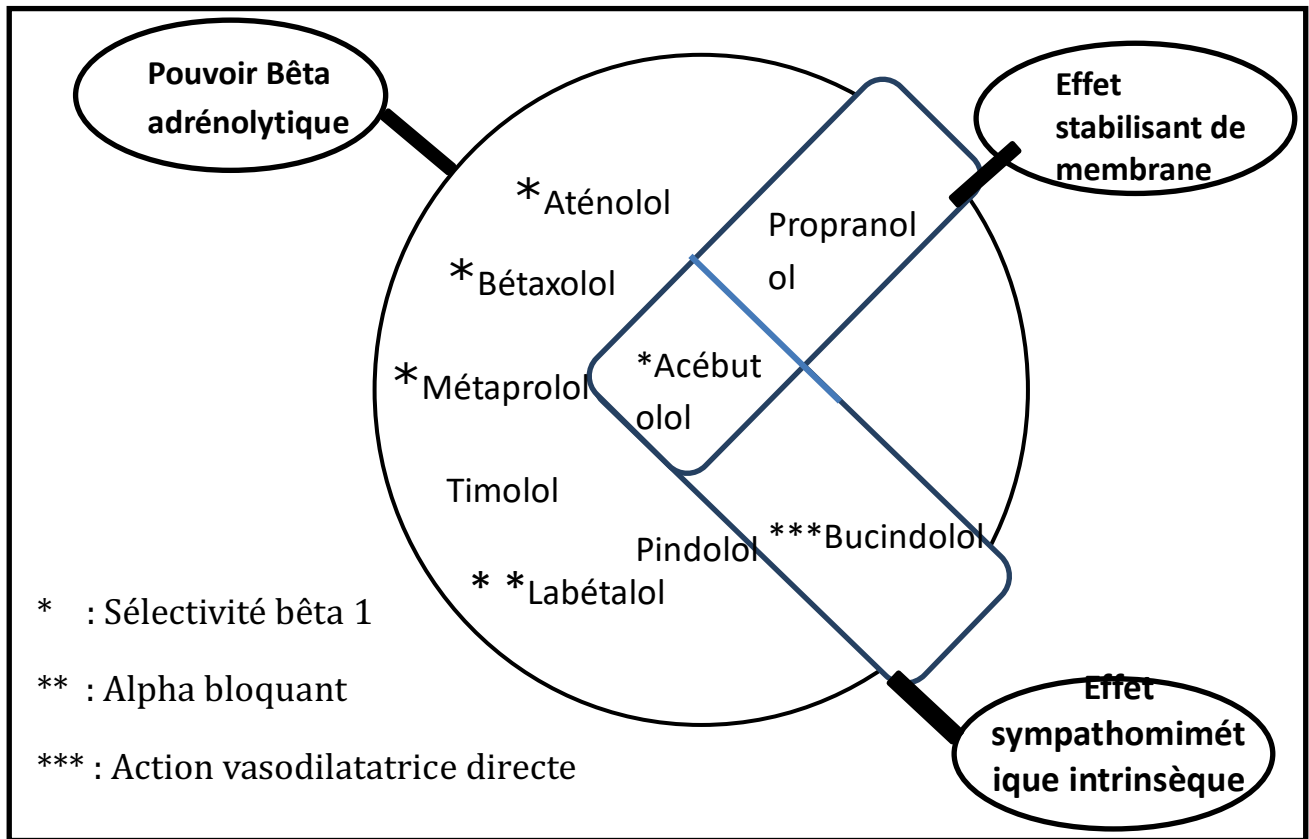


Fig. 2 : Activités pharmacodynamiques des différents bêtabloquants.

6-INDICATIONS

6-1- Cardiovasculaires :

6-1- 1- Hypertension artérielle

6-1-2-Infarctus du myocarde : phase aiguë (IV)et traitement au long cours (diminution de la mortalité en post-infarctus).

6-1-3-Angor d'effort : le critère d'efficacité est une réduction de la fréquence cardiaque à 60 batt / mn..

6-1- 4- Myocardiopathie obstructive : amélioration très nette des symptômes sans augmentation de la survie (réduction de l'hypertrophie septale riche en fibres sympathiques).

6-1-5-Troubles du rythme cardiaque :

- ✓ Tachycardie sinusale essentielle
- ✓ Tachycardie sinusale de l'hyperthyroïdie: En effet , les bêtabloquants sont utilisés dans les thyroétoxicoses 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.

6-1-6-insuffisance cardiaque chronique stable :

En association avec les IEC, les diurétiques et les anti-aldostérones, la mortalité est réduite de 30à 50%. Dans ce cas, la prescription d'un β -bloquant nécessite une surveillance étroite. Certains β -bloquants ont montré leur efficacité dans cette indication tels que le bisoprolol, le métoprolol et le carvedilol.

6-2- Autres Indications :

Cirrhose : diminution des accidents hémorragiques secondaires à la rupture des varices oesophagiens. La réduction de la pression du système porte est consécutive à la réduction du débit cardiaque.

Migraine : utilisés comme traitement de fond. L'effet beta2 bloquant augmente la tonicité des vaisseaux extracraniens.

Glaucome chronique à angle ouvert : Timolol, Betaxolol. Il faut tenir compte de la possibilité du passage systémique.

Anxiété : manifestation cardiaque de l'anxiété, palpitation

Tremblement essentiel

7-CONTRE-INDICATIONS

- ✓ Insuffisance cardiaque congestive décompensée
- ✓ Angor de Prinzmetal
- ✓ Bloc auriculo-ventriculaire de haut degré non appareillé
- ✓ Bradycardie sinusale : s'abstenir si fréquence cardiaque de repos inférieure à 45 batt/min
- ✓ Asthme ou broncho-pneumopathies chronique obstructives sévères.

- ✓ Syndrome de Raynaud
- ✓ Diabète insulino-dépendant (DID) mal équilibré
- ✓ Artériopathie périphérique évoluée des membres inférieurs
- ✓ Femme enceinte en début de grossesse
- ✓ Dépression grave

8- PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

8-1 - Grossesse et allaitement

- ✓ Nouveau-né : surveillance ++, rémanence de l'effet pendant quelques jours après la naissance.
- ✓ Les bêtabloquants (lipophiles) passent dans le lait maternel.

8-2 - Anesthésie générale

Le traitement est en général arrêté 48 heures avant l'intervention, sauf en cas d'insuffisance coronarienne.

8-3- Insuffisance rénale

Il faut préférer les molécules liposolubles à élimination hépatique.

8-4 -Insuffisance hépatique

Il faut préférer les molécules hydrosolubles à élimination rénale.

8-5- Conditions d'arrêt d'un bêtabloquant

Il faut réduire progressivement la posologie : risque d'une hyperactivité sympathique à l'arrêt (up régulation).

9- EFFETS INDESIRABLES

9-1- graves

- ✓ Insuffisance cardiaque.
- ✓ Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire
- ✓ Asthme.
- ✓ Hypoglycémie chez le diabétique traité par un hypoglycémiant oral ou l'insuline
- ✓ Rarement : éclosion ou aggravation d'un psoriasis, syndrome lupique.

9-2 - bénins

- ✓ Sensation de blocage à l'effort, effet indésirable le plus fréquent
- ✓ Troubles digestifs (gastralgies, nausées)
- ✓ Asthénie.

- ✓ Syndrome de Raynaud
- ✓ Impuissance

10- INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Amiodarone (Cordarone*) : une Synergie d'effets dromotrope négatif (D-), chronotrope négatif (C-) (association déconseillée)

Bépridil (Cordium*) : une synergie d'effets inotrope négatif (I-), D- , C- et de torsades de pointe (association contre-indiquée)

Vérapamil (Isoptine*), diltiazem (Tildiem*) : une synergie d'effets I-, D-, C-. (surveillance clinique et E.C.G)

Anti-arythmiques de classe I : une synergie d'effets I-, D-,C-. (Surveillance clinique et E.C.G)

Lidocaïne (Xylocaine*) : Augmentation des taux plasmatiques de lidocaïne (propranolol, métoprolol et nadolol)

Antidiabétiques : majoration de l'hypoglycémie.

11-CONCLUSION

Les bêtabloquants sont des médicaments d'indication large. Leur cinétique dépend de la lipophilie. Leurs effets indésirables peuvent être minimisés par le choix d'un bêtabloquant cardioselectif ou avec ASI.

LES INHIBITEURS CALCIQUES

1- INTRODUCTION

Les inhibiteurs calciques (IC), appelés aussi antagonistes calciques ou inhibiteurs du flux calcique, sont des substances qui inhibent le courant calcique lent entrant dans la cellule voltage dépendants. Ils constituent une classe thérapeutique regroupant de nombreuses molécules de structure et de propriétés pharmacologiques différentes selon leur tropisme cardiaque ou vasculaire.

Ces molécules sont initialement utilisées dans le traitement de l'angine de poitrine puis leur utilisation s'est élargie rapidement vers d'autres indications thérapeutiques principalement dans le traitement de l'hypertension artérielle (HTA) et de certaines arythmies cardiaques.

2- RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

2-1 Mécanismes de contrôle des mouvements de calcium Ca^{++}

a- Systèmes d'entrée du calcium dans la cellule :

L'entrée de Ca^{++} dans la cellule est assurée physiologiquement par l'intermédiaire de canaux spécifiques : les canaux calciques.

On distingue deux types de canaux calciques :

- ✓ les canaux voltage dépendants ou VOC
- ✓ et les canaux récepteurs dépendants ou ROC.

La plupart des IC agit préférentiellement sur les canaux calciques voltages dépendants.

b- Systèmes de libération de Ca^{++} intracellulaire.

La libération du Ca^{++} contenu dans le réticulum endoplasmique constitue un phénomène amplificateur essentiel.

c- Systèmes régulateurs :

- ✓ Le recaptage du Ca^{++} par les organites intracellulaires se fait par l'intermédiaire d'une pompe à calcium ATPase dépendante située sur le réticulum endoplasmique.
- ✓ La sortie cellulaire de Ca^{++} en dehors de la cellule se fait soit grâce à une pompe à calcium ATPase dépendante située sur la membrane cellulaire, soit grâce à un échangeur Na^{+}/Ca^{++} appelé aussi contre transport Na^{+}/Ca^{++} (fig.1).

2-2- Physiologie de la contraction du muscle lisse vasculaire :

Au niveau de la fibre musculaire lisse des vaisseaux, le rôle du Ca^{++} est capital et le raccourcissement est lié, comme au niveau cardiaque, à l'interaction et glissement des filaments d'actine avec les filaments de myosine.

Le calcium se fixe sur la calmoduline pour former un complexe binaire qui active la MLCK (myosine kinase). Cette activation permet la phosphorylation de la myosine autorisant l'interaction actine–myosine responsable du raccourcissement sarcomérique (fig.1).

2-3-Rôle du calcium sur l'activité des cellules nodales

Le calcium joue un rôle dans l'activité de pacemaker du nœud sinusal et de la vitesse de conduction du nœud auriculo-ventriculaire.

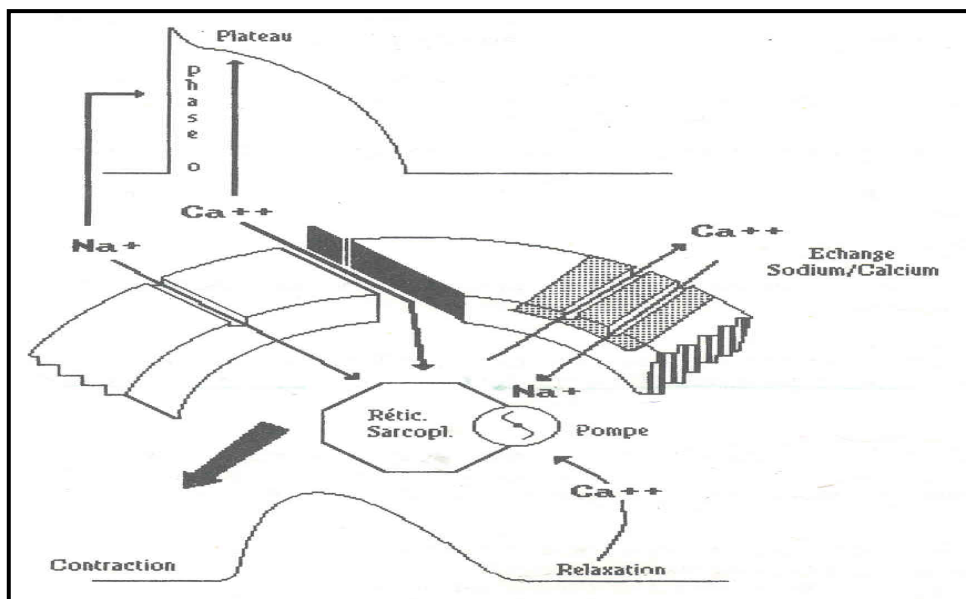


fig. 1 : Rôle du calcium pour le couplage excitation-contraction

3- MECANISME D'ACTION (fig.2):

Les inhibiteurs calciques inhibent l'entrée de Ca^{++} par les canaux calciques lents voltage dépendants. Il s'en suit un **relâchement** de la fibre musculaire lisse vasculaire et une **dépression de la fonction contractile du myocarde**, responsables d'une baisse de la pression artérielle, d'un effet anti-spastique sur les gros troncs coronaires et d'une diminution du travail cardiaque. Les IC possèdent également une action sur ces canaux calciques au niveau des cellules nodales (nœud sinusal et nœud auriculo-ventriculaire) à l'origine de leur **effet anti-arythmique**.

Il est admis que les dihydropyridines se fixeraient sur le même site de liaison situé sur le versant externe du canal et ont un tropisme essentiellement vasculaire.

Le vérapamil et le diltiazem se fixeraient sur deux sites différents situés sur le versant interne du canal et ont un tropisme essentiellement myocardique.

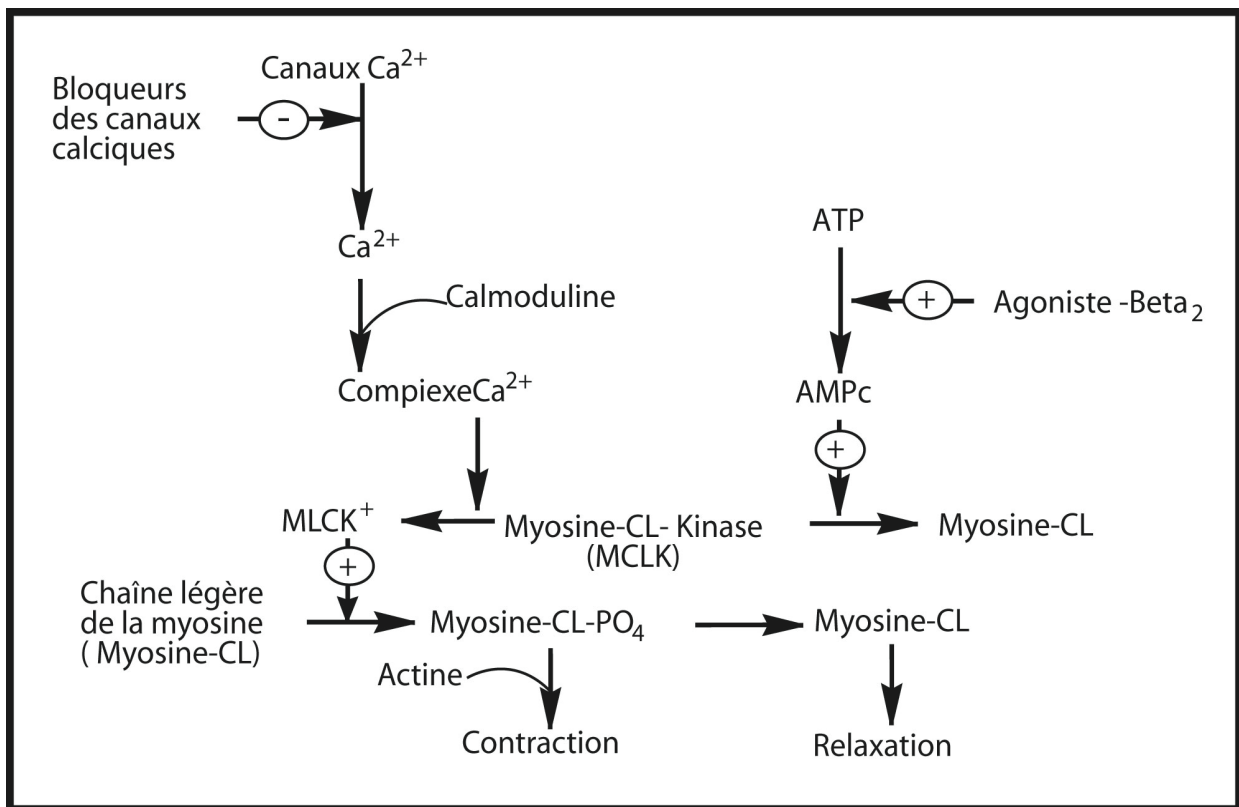


fig.2 : Mécanisme d'action des inhibiteurs calciques (KATZUNG)

Cette sélectivité tissulaire en fonction des antagonistes du calcium pourrait être rapprochée à des différences dans la structure et/ou la densité des canaux calciques au niveau des différents organes (myocarde, vaisseaux, tissu de conduction).

4- CLASSIFICATION CHIMIQUE

Les antagonistes calciques, issus de synthèse chimique, présentent des structures très variées et constituent une classe chimiquement hétérogène constituée surtout par :

- ✓ **les dihydropyridines** représentées par la Nifédipine comme chef de file. Plus récemment, d'autres dérivés ont été mis sur le marché. Ces substances sont insolubles dans l'eau et parfois photosensibles.

Nifédipine (ADALATE*, NIFELATE*)

Amlodipine (AMLOR*)

Nitrendipine (BAYPRESS*, NIDREL*)

Nicardipine (LOXEN*)

Isradipine (ICAZ*)

- ✓ **les benzothiazépines** représentées par le **diltiazem** (DELTAZEN*, DILRENE*, TILDIEM*, MONOTILDIEM*), hydrosoluble, photostable, ionisé à pH physiologique.
- ✓ **les phénylalkylamines** représentées par le **vérapamil**, (ASPARTYL*, ISOPTINE*, NOVOPAMYL*) dérivant de la papavérine, hydrosoluble, ionisé à PH physiologique et photostable.

5- PHARMACOCINETIQUE

Globalement, les antagonistes calciques se caractérisent par :

- une bonne résorption digestive
- une mauvaise bio disponibilité absolue en rapport avec un effet de premier passage hépatique important.
- une fixation protéique importante.
- un volume de distribution important.
- des demi-vies d'élimination courtes pour de nombreux produits, ayant incité le développement de formes galéniques à libération prolongée.
- une élimination urinaire du produit essentiellement sous forme métabolisée.

Les paramètres pharmacocinétiques des principaux antagonistes calciques sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau I : Principaux paramètres pharmacocinétiques des IC

DCI	Tmaxplasma (h)	biotransformation	T1/2 (h)	élimination
vérapamil	1-2	dérivés actifs	3-7	Urines: 70 à 90% Selles: 8 à 20%
diltiazem	3-4	désacétyl actif	4-8	Urine surtout
nifédipine	0.5-1	dérivés inactifs	2-4	Urines : 70 à 80%
amlodipine	6-12		35	
nicardipine	0.5-2	métabolites inactifs	4-5	Urines : 30% Selles : 70%

NB. En administration chronique et avec DHP à ½ vie longue (Amlodipine) ou à libération prolongée → pas d'effet sympathique reflexe → absence d'effet sur la fréquence cardiaque.

LE Le Lercanidipine ZANIDIP* est un nouvel inhibiteur des canaux calciques **lipophiles** de la classe des dihydropyridines de troisième génération. Son action anti hypertensive

s'installe progressivement et se prolonge sur 24 heures. Sa capacité anti hypertensive est identique à celle des autres inhibiteurs calciques de la classe des dihydropyridines. Il engendre moins de tachycardie reflexe et moins d'œdèmes périphériques.

6- PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES :

6-1- Action vasculaire :

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

Elle est très différente entre les IC en rapport avec cette sélectivité tissulaire.

a- Au niveau de la circulation générale :

Les dihydropyridines exercent des effets vasodilatateurs beaucoup plus marqués que ceux des autres molécules.

Cette action est nettement plus marquée au niveau des **artères** que des veines. L'intensité de l'effet hypotenseur est d'autant plus importante que le niveau initial de la pression artérielle est 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, effet recherché en particulier en cas d'insuffisance cardiaque.
- ✓ une diminution du travail cardiaque avec réduction de la consommation d'oxygène (MVO₂) du myocarde ce qui contribuera avec l'amélioration des apports en O₂, à rétablir un équilibre plus favorable entre l'offre et la demande en O₂ 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.

b-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).

6-2-au niveau du myocarde :

a-Fonction inotrope

En agissant sur le couplage excitation-contraction, les IC exercent tous in vitro un effet intrinsèque direct inotrope négatif (I^-). Cet effet est compensé par un effet inotrope positif (I^+) secondaire à une activation réflexe du système sympathique bêta-adrénergique due à l'hypotension artérielle induite par ces substances. La résultante globale des deux effets inotropes contradictoires varie d'une substance à une autre et se traduit par des indices de performance ventriculaire gauche différents (Tableau II).

b- Fonction chronotrope (C):

Comme pour la fonction inotrope, les effets des IC sur la fréquence cardiaque sont la résultante de 2 actions opposées :

- L'effet intrinsèque chronotrope négatif par la diminution de la pente de dépolarisation diastolique lente
- Et d'autre part l'effet chronotrope positif dû au réflexe sympathique secondaire à la baisse de la PA.

Cependant, malgré l'activation réflexe du système sympathique, le **vérapamil** conserve un certain degré d'effets chronotrope et inotrope négatifs et doit être évité chez les patients ayant une insuffisance.

Les effets hémodynamiques du **diltiazem** sont assez comparables à ceux du vérapamil. Un effet bradycardisant est plus souvent observé avec cette substance qu'avec le vérapamil.

6-3- Conséquences hémodynamiques et myocardiques

a- Sur le plan hémodynamique :

Par leur effet relaxant musculaire artériel, tous les IC diminuent la résistance périphérique totale, la PA moyenne et par conséquent la post charge.

Mais quelque soit le produit, on observe :

- une augmentation du débit cardiaque
- une baisse du travail cardiaque essentiellement par facilitation de l'éjection ventriculaire
- une diminution de la consommation d'oxygène par le myocarde (MVO_2)

b- Conséquences au sein du myocarde

Au niveau du myocarde sain :

Les IC augmentent dans de larges proportions les débits sanguins régionaux sous-endocardiques et sous-épicaux. Cette augmentation est homogène au niveau des 2 couches.

Au niveau du myocarde ischémié :

L'augmentation du débit coronaire permet de réduire l'étendue de la zone ischémié. Cet effet favorable sur les zones ischémiées est expliqué par 3 facteurs :

- Un phénomène de redistribution du sang coronaire favorable au sous-endocarde dont la perfusion s'accroît plus que celle du sous-épicaire. Ceci est essentiellement dû à la diminution de la fréquence cardiaque.
- Une augmentation de la perfusion collatérale
- Une action directe sur le métabolisme énergétique de la cellule ischémié (Tableau II).

Tableau II : Effets hémodynamiques cardiovasculaires DES IC

	VERAPAMIL	DILTIAZEM	NIFEDIPINE	NICARDIPINE
Effets directs I, C, D	-	-	-	-
Vasodilatation artérielle	+	++	+++	+++
Réflexe sympathique I+, C+, D+	faible	modère	important	important
R.P	↓	↓↓	↓↓↓	↓↓↓
P.Am	↓	↓↓	↓↓↓	↓↓↓
dP/dt max	↓s	conservé	↑ns	↑ns
Wc	↓	↓	↓	↓
Débit coronaire	↑	↑	↑	↑

RP : résistances périphériques, **PAm** : pression artérielle moyenne **dP/dt** : indice de performance du ventricule gauche, **Wc** : travail cardiaque, **MVO2** : consommation d'oxygène, **s** : significatif, **ns** : non significatif

6- 4-Effets Électrophysiologiques cardiaques :

Ces effets dépendent à la fois de la puissance de leur effet dromotrope négatif intrinsèque et des mécanismes compensateurs d'origine réflexe. Ces derniers sont suffisants pour compenser les effets dépresseurs myocardiques des dihydropyridines constatés expérimentalement. En pratique, le vérapamil et le diltiazem diminuent significativement la fréquence sinusale qu'il faut surveiller lors de leur utilisation clinique.

Le diltiazem a une action modérée sur la conduction auriculo-ventriculaire. Par contre, cette action est plus importante avec le vérapamil avec allongement des périodes réfractaires. Cet effet dépresseur de la C.A.V du vérapamil limite son utilisation comme anti-angoreux et au contraire mis à profit dans le traitement de certains troubles du rythme comme la tachycardie supraventriculaire.

7-INDICATIONS

7-1- Indications communes

- **Hypertension artérielle chronique:**

Les IC agissent essentiellement par vasodilatation artérielle et artériolaire sans stimulation du système rénine angiotensine. Certains IC du groupe des dihydropyridines réduisent l'hypertrophie cardiaque, complication habituelle de l'HTA. Les IC augmentent la distensibilité des gros troncs artériels expliquant leur intérêt dans le traitement de l'HTA du sujet âgé.

L'efficacité des IC est comparable à celle des diurétiques, des bêta-bloquants et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Ils peuvent être utilisés en monothérapie dans l'HTA légère ou modérée.

Le double impact vasculaire et cardiaque du vérapamil et du diltiazem trouve son intérêt dans le traitement de l'HTA + insuffisance coronaire.

Leur association avec d'autres anti-hypertenseurs est possible sous réserve de certaines précautions.

Pour les dihydropyridines à demi-vie courte, l'administration aiguë peut entraîner une tachycardie réflexe. Pour les autres molécules, la diminution tensionnelle ne modifie pas la fréquence cardiaque. Les formes à libération prolongée constituent une meilleure alternative aux formes ordinaires dans le traitement de fond de l'HTA.

- **Hypertension artérielle aiguë (pic hypertensif):**

- ✓ Nicardipine par voie veineuse
- ✓ Nifédipine par voie sublinguale

Dans le traitement de l'HTA aiguë, elle est responsable d'une chute tensionnelle qui peut être importante, associée à une tachycardie réflexe. Actuellement, ce traitement n'est plus recommandé du fait de possibles effets indésirables cérébraux ou coronariens.

- **L'insuffisance coronaire** constitue la première indication historique des IC. Ils diminuent la MVO₂ par diminution de la post-charge et par leurs effets inotrope et chronotrope négatifs. En plus, ils ont un effet anti-spastique coronaire et augmentent le débit coronaire.

- ✓ **angor spastique de Prinzmetal** : indication de choix pour les IC

- ✓ **Angor d'effort** : il faut noter la supériorité des IC à tropisme cardiaque par rapport aux dihydropyridines.

- ✓ **L'angor instable** où le spasme joue un rôle.

- Syndrome de Raynaud

7-2- Indications spécifiques

- **Nifédipine** : Insuffisance cardiaque.

- **Vérapamil, amlodipine**: Angor sous toutes ses formes.

- **Vérapamil et diltiazem** : (anti-arythmiques classe IV de Vaughan et William)

- ✓ Traitement et prévention des tachycardies jonctionnelles.

- ✓ Ralentissement de la fréquence des arythmies supra-ventriculaires rapides.

- **Vérapamil**: Cardiomyopathies hypertrophiques, amélioration des symptômes. Cette indication requiert l'utilisation de posologies élevées (480 mg/jour).

8- CONTRE INDICATIONS

8-1- Communes

- ✓ Grossesse

- ✓ Insuffisance cardiaque non contrôlée

- ✓ Hypotension artérielle sévère

8-2- Vérapamil et diltiazem

- ✓ Blocs auriculo-ventriculaire non appareillés

- ✓ Dysfonction sinusale

9- EFFETS INDÉSIRABLES

9-1- Communs :

- **en rapport avec l'action vasodilatatrice** : Fréquents (5 à 20 % des cas selon les molécules) : Céphalée, Rougeur ou chaleur de la face, Œdème des membres inférieurs

et/ou de la face, Hypotension orthostatique et tachycardie.

Un **Collapsus** peut survenir en cas de **surdosage**.

- hyperplasie gingivale surtout avec la nifédipine
- augmentation de la fréquence d'infarctus du myocarde. Les formes à libération prolongée d'anticalciques sont préconisées pour éviter ce risque.

9-2- Vérapamil et diltiazem

- ✓ Bradycardie
- ✓ Bloc auriculo-ventriculaire
- ✓ Insuffisance cardiaque

9-3- Autres effets indésirables :

- ✓ Asthénie, vertige, nervosité
- ✓ Nausées, constipation
- ✓ allergies

10-INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

10-1- Communes

- ✓ L'association avec le **dantrolène** (Dantrium) est contre-indiquée par prudence avec tous les inhibiteurs calciques du fait de survenue de fibrillations ventriculaires chez l'animal lors de son association avec le vérapamil.
- ✓ L'association avec les **alpha-bloquants** : risque d'hypotension artérielle orthostatique sévère.

10-2-Vérapamil et diltiazem

- ✓ Vérapamil + bêta-bloquants: association contre-indiquée
- ✓ Diltiazem + bêta-bloquants: association possible sous surveillance clinique et ECG.
- ✓ Association à d'autres médicaments anti-arythmiques : prudence

11-CONCLUSION

L'hypertension artérielle, l'insuffisance coronaire et les troubles de rythme supraventriculaires demeurent les principales cibles thérapeutiques des inhibiteurs calciques. D'autres indications ont vu le jour.

Les nouvelles dihydropyridines à demi-vie d'élimination longue ainsi que celles à libération prolongée procurent un contrôle plus souple de la pression artérielle et sont plus adaptées au traitement de l'HTA chronique.

Les autres antihypertenseurs

A. ANTIHYPERTENSEURS CENTRAUX

1. GENERALITES :

1.1. DEFINITION :

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 **agonistes (stimulateurs) des récepteurs alpha2-adrénergiques** 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-adrénergiques 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. MECANISME D'ACTION GENERAL :

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-adrénergiques.

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-adrénergique 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-adrénergiques 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 :

Elle a une 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 α_1 -adrénergiques. 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^{ème} 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 INDESIRABLES :

- ✓ **Sédation et somnolence.**
- ✓ Sècheresse 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 hypersecrétion nasale, une rougeur de la face, une impuissance, un syndrome de Raynaud, dépression ...

2.4. UTILISATION EN PRATIQUE :

a. 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.

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

c. 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 hémato-encéphalique. Elle est transformée en alpha-méthyldopamine puis en alpha-méthylnoradrénaline. Cette dernière est un stimulant des récepteurs alpha₂ adrénergiques.

3.1. PHARMACOCINETIQUE :

La méthildopa 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^{ème} et la 6^{ème} 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 INDESIRABLES :

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. 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.

b. Contre-indications :

Etats 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.

Son avantage par rapport à la clonidine : demi-vie longue (20H) et sa durée d'action prolongée nécessitant une seule prise/jour.

4.2. PHARMACODYNAMIE :

La guanfacine est un stimulant des récepteurs α_2 -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 INDESIRABLES (EI):

- **Sédation et somnolence**
- Sécheresse buccale
- **Hypotension orthostatique**
- Rétention sodée
- rarement : un syndrome dépressif, constipation, hypersécrétion nasale, rougeur faciale, impuissance, syndrome de Raynaud.

Ces EI tendent à diminuer en quelques semaines et moins marqués chez les sujets âgés.

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.

B. LES ALPHASBLOQUANTS

Les alpha-bloquants périphériques sont d'efficacité équivalente aux diurétiques, bêtabloquants, IEC et ARA II sur les chiffres tensionnels et ne semblent pas altérer le profil lipidique ou la sensibilité à l'insuline.

Ils ont une activité **alpha-1-bloquant très sélective**. Ils antagonise la noradrénaline de façon compétitive au niveau des récepteurs postsynaptiques **périphériques**.

Ils peuvent être utilisés en cas d'insuffisance cardiaque congestive ou associés à un diurétique et un bêtabloquant dans l'hypertension artérielle sévère avec une bonne tolérance. Rarement, une baisse tensionnelle brutale peut survenir dans l'heure qui suit la première prise avec manifestations cliniques de type lipothymique. Ces effets sont dose-dépendants et sont augmentés par la déplétion sodée. L'initiation du traitement doit donc être progressive et privilégier les formes retards, notamment chez le sujet âgé afin d'éviter une hypotension orthostatique.

Les médicaments essentiellement utilisés sont la prazosine (**Alpress®**, **Minipress®**) et l'urapidil **eupressyl®**, **mediatensyl®**).

1. la prazosine : Alpress®, Minipress®

C'est un vasodilatateur surtout artériel. Il s'agit d'un α_1 -bloquants post synaptique sélectif indiqué surtout dans l'HTA sévère en seconde intention.

Ses effets indésirables sont surtout le

- ✓ Risque d'hypotension majeure et précoce (au début du traitement). Il faut commencer par de faible dose et être prudent chez les personnes âgées
- ✓ Trouble de transit, irritabilité,
- ✓ sécheresse de la bouche
- ✓ pollakiurie

2. Urapidil (EUPRESSYL®, MEDIATENSYL®)

Il s'agit d'un vasodilatateur surtout artériel. C'est un α_1 -bloquants post synaptique possédant une action centrale.

Ses effets indésirables sont moins fréquents que celle de la prazosine. Il peut être à l'origine d'une :

- ✓ Hypotension
- ✓ céphalées, nausée, vertiges, gastralgie, palpitation, tb du sommeil, sécheresse de la bouche

C. ACTIVEURS DES CANAUX POTASSIQUES

L'ouverture des canaux potassiques favorise la sortie du potassium, ce qui augmente la polarisation cellulaire lorsque la cellule est déjà à l'état polarisé, et accélère sa repolarisation à la suite d'une dépolarisation, réduisant la durée du potentiel d'action et l'entrée du calcium dans la cellule par les canaux calciques voltage-dépendants. La diminution de l'entrée de calcium entraîne à son tour la relaxation des muscles lisses et la diminution de la sécrétion d'insuline.

1. Minoxidil (LONOTEN®).

C'est un vasodilatateur **artériel** prédominant, utilisé par VO dans HTA sévère après échec des autres anti-HTA

Effets indésirables:

- hypotension orthostatique
- TC reflexe et augmentation du DC
- Rétention hydrosodée
- Hirsutisme et hypertrichose (la forme lotion est utilisée dans la chute de cheveux)
- Troubles digestifs

2. Diazoxide (HYPERSTAT®)

C'est un vasodilatateur **artériel** prédominant, réservé au traitement d'urgence hypertensive

Effets indésirables:

- Hypotension brutale et durable difficile à contrôler (à éviter si âge > 60 ans)

- TC reflexe et augmentation du DC (CI si angor): on peut associer un Bétabloquant
- Rétention hydrosodée (parfois œdème périphérique et épanchement péricardique) : on peut associer un diurétique de l'anse
- Prolonge la durée de travail si administration pendant l'accouchement (CI si accouchement)
- Effet hyperglycémiant (CI si diabète)

REIN ET MEDICAMENTS

1. Introduction :

Le rein est un organe richement vascularisé et vulnérable à la toxicité des médicaments. L'atteinte rénale d'origine médicamenteuse est donc fréquente et la cause de 15 à 20% des IRA (insuffisance rénale aiguë).

Toutes les IRA peuvent se chroniciser si elles ne sont pas prises à temps.

2. Facteurs de risque de l'atteinte rénale

2.1 FDR Liés aux médicaments

- ✓ Temps d'exposition prolongé au médicament
- ✓ Effet néphrotoxique direct du médicament ou de ses métabolites
- ✓ Association de plusieurs médicaments néphrotoxiques
- ✓ Compétition au niveau des transporteurs membranaires et accumulation de médicaments au niveau tubulaire
- ✓ Non solubilité d'une molécule mère ou de ses métabolites et précipitation de cristaux intratubulaires.

2.2 FDR liés au patient

- ✓ Sexe féminin
- ✓ Age > 65 ans
- ✓ IR préexistante, transplanté rénal
- ✓ Comorbidités (diabète, insuffisance cardiaque, HTA, myélome)
- ✓ Déshydratation, hypovolémie relative (cirrhose) +++
- ✓ Perturbations métaboliques (hypokaliémie, hypomagnésémie, hypercalcémie...)
- ✓ Pharmacogénétique favorisant les effets rénaux des médicaments

3. Mécanismes de l'atteinte rénale

Les effets rénaux des médicaments se manifestent par divers mécanismes et peuvent potentiellement toucher toutes les parties du rein. Il existe six types d'atteintes rénales induites par les médicaments : les atteintes prérénales ; les néphropathies tubulaires ; les néphropathies interstitielles ; les néphropathies glomérulaires ; les néphropathies vasculaires et les néphropathies obstructives.

Il est intéressant de préciser qu'un même médicament peut être à l'origine de différentes atteintes rénales. Par exemple, les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) peuvent

engendrer une atteinte pré-rénale ou une néphropathie interstitielle aiguë immuno-allergique avec ou sans syndrome néphrotique.

3.1 Atteinte pré-rénale ou fonctionnelle

Lorsqu'il existe une hypoperfusion rénale, la réponse physiologique normale consiste en une augmentation de la synthèse de prostaglandines par le rein. L'enzyme responsable de la biotransformation de l'acide arachidonique en prostaglandine est la cyclo-oxygénase (COX).

En conditions physiologiques, l'augmentation de la production de prostaglandines permet une vasodilatation des artérioles afférentes et une meilleure irrigation au niveau glomérulaire. Cette réponse peut être altérée par des médicaments capables d'inhiber la synthèse de prostaglandines, c'est le cas des AINS.

Cette hypoperfusion rénale associée à un traitement favorisant l'hypovolémie peut ainsi entraîner une IRA dite pré-rénale. Celle-ci est caractérisée par une réversibilité rapide de l'atteinte rénale. Les médicaments susceptibles d'entraîner une IRA pré-rénale sont ceux provoquant une déplétion volémique tels que les AINS, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les sartans, les diurétiques, la ciclosporine, etc.

Exemple des AINS

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS entraîne une diminution du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire.

L'apparition d'une insuffisance rénale aux AINS est favorisée par des situations pathologiques où le système rénine-angiotensine est fortement stimulé (sténose des artères rénales, insuffisance cardiaque congestive, insuffisance rénale chronique (IRC), Cirrhose hépatique avec ascite, hypovolémie, sujet âgé en déplétion volémique).

/!\ Association IEC et AINS : cause fréquente d'insuffisance rénale aiguë (IRA).

Ces insuffisances rénales ne se traduisent en règle générale que par une élévation de l'urée et de la créatinine sanguines, sans protéinurie ni anomalies du sédiment urinaire. Elles sont généralement rapidement réversibles à l'arrêt du traitement, la dialyse étant exceptionnellement nécessaire.

Exemple des Diurétiques

Les diurétiques peuvent entraîner une IRA fonctionnelle par hypovolémie. Cette dernière est favorisée par :

- ✓ les états de déshydratation (diarrhée, infection fébrile, diminution des apports

liquidiens, canicule...).

- ✓ l'association avec d'autres médicaments néphrotoxique tel que les produits de contraste iodé, les aminosides...

Elles sont généralement rapidement réversibles après arrêt traitement et réhydratation.

Exemple de la ciclosporine (Immunosuppresseurs)

Une des formes de toxicité rénale de la ciclosporine est liée au déséquilibre entre les médiateurs vasoconstricteurs et vasodilatateurs, menant à une vasoconstriction intrarénale intense et à une baisse du débit sanguin rénal, une augmentation de la résistance vasculaire et une dégradation du DFG. La vasoconstriction survient principalement dans l'artériole afférente. Cette toxicité est dose-dépendante et nécessite un suivi thérapeutique avec contrôle régulier des concentrations sanguines de la ciclosporine.

3.2 La nécrose tubulaire aiguë (NTA)

La NTA induite par les médicaments est dite NTA toxique. Elle est caractérisée, en histopathologie, par une nécrose de l'épithélium tubulaire proximal. Les cellules nécrotiques tombent dans la lumière tubulaire, l'obstruent et provoquent une IRA.

La membrane basale est intacte, de sorte que la régénération de l'épithélium tubulaire est possible. Les glomérules ne sont pas affectés.

Les médicaments classiquement responsables des NTA toxiques sont les aminosides, les produits de contraste iodés, l'amphotéricine B et les antiviraux.

Exemple des aminosides

Le mécanisme de la toxicité rénale des aminosides est lié à un effet cytotoxique direct, dose-dépendant, dû à l'accumulation excessive de ces médicaments dans le cortex rénal :

- ✓ Les atteintes tubulaires sont prédominantes secondaires à une fixation de l'aminoside sur les récepteurs de la bordure en brosse des cellules tubulaires rénales et à son accumulation dans les lysosomes. Cette accumulation entraîne une libération d'enzymes qui détruisent les cellules tubulaires. Les lésions tubulaires siègent principalement dans la partie proximale du néphron. Les tubules perdent leur bordure en brosse, l'épithélium tubulaire est en partie nécrosé, les lumières sont élargies et encombrées de débris cellulaires.
- ✓ En plus de l'atteinte tubulaire, les aminosides peuvent entraîner également une atteinte glomérulaire et/ou une atteinte vasculaire pouvant expliquer la baisse du débit de filtration glomérulaire et de l'excrétion rénale.

La néphrotoxicité est le plus souvent cliniquement silencieuse. La polyurie, due à un défaut de concentration des urines, peut être l'un des signes précoces. C'est l'élévation de l'urée et de la créatinine sanguines qui fait découvrir l'atteinte rénale, laquelle apparaît habituellement entre le 5e et le 8e jour de traitement.

L'atteinte due à la néphrotoxicité est habituellement réversible lors de l'arrêt du traitement.

Prévention :

- ✓ Respect des doses
- ✓ Limiter la durée du traitement (5jours)
- ✓ si traitement > 7j : surveillance créatinémie et contrôle régulier des concentrations plasmatique de l'aminoside
- ✓ Administration en dose unique journalière

Exemple des produits de contraste iodés (PCI)

Les PCI peuvent engendrer une toxicité tubulaire directe et augmentation de l'osmolalité intraluminale entraînant une vasoconstriction rénale et possible ischémie et nécrose tubulaire.

Les facteurs de risque de cette cytotoxicité tubulaire rénale sont:

- ✓ durée d'exposition des cellules tubulaires à ces composés
- ✓ présence de comorbidité (IRC, diabète, myélomes)
- ✓ déshydratation, hypovolémie, diurétiques

Cette toxicité rénale peut être prévenue par :

- ✓ une bonne hydratation permettant d'obtenir un débit urinaire élevé avant, pendant et après l'injection des PCI pour limiter le temps de contacts entre le PCI et les cellules tubulaires.
- ✓ une diminution du volume administré du PDI en cas de présence de facteurs de risque
- ✓ un espacement des examens

3.3 La néphrite interstitielle aiguë (NIA)

Les NIA sont en règle générale secondaires à un mécanisme immuno-allergique. Les manifestations extrarénales sont alors très caractéristiques de ce type d'atteinte rénale et surviennent après plusieurs semaines suivant la mise en place du traitement ou bien dans les 3 à 5 jours suivant une seconde administration.

Les manifestations extrarénales peuvent être :

- ✓ « Triade » : fièvre, éruption cutanée, hyperéosinophilie

- ✓ Arthralgies, anémie hémolytique, atteinte hépatique Hématurie (macro ou microscopique), leucocyturie (sans pyurie)

L'atteinte rénale est habituellement réversible en 10-15 jours après arrêt du traitement avec corticothérapie.

Les médicaments les plus fréquemment concernés sont : allopurinol, rifampicine, cimetidine, sulfamide, pénicillines, hydantoïnes.

3.3 Les néphropathies glomérulaires

Les néphropathies glomérulaires sont généralement secondaires à un mécanisme immuno-allergique.

Un des marqueurs de toxicité glomérulaire est une protéinurie. La présence d'une hématurie est également caractéristique d'une atteinte glomérulaire.

Les médicaments classiquement mis en cause dans le développement d'une atteinte glomérulaire sont :

- AINS → GN extra-membraneuse
- Sels d'or (alochrysine) → GN extra-membraneuse
- Lithium → Lésions glomérulaires minimales
- Interféron → hyalinose segmentaire et focale
- Rifampicine → GN rapidement progressive
- D-penicillamine

3.4 Les néphropathies obstructives

La néphropathie obstructive est objectivée par l'existence d'un obstacle sur la voie excrétrice. Une obstruction tubulaire peut être induite par divers médicaments tels que l'aciclovir, le methotrexate etc.

L'obstruction créée par le médicament ou bien par ses métabolites peut être située au niveau tubulaire ou bien plus bas dans l'appareil urinaire et provoquer des lithiases. Les facteurs de risque les plus fréquents sont une insuffisance rénale préexistante, des antécédents lithiasiques et un manque d'hydratation.

Exemple de l'aciclovir (antiviral)

L'aciclovir est un produit cristallin, relativement insoluble dans les urines en particulier dans la partie distale des tubules où le flux urinaire est diminué. Ce phénomène peut être à l'origine d'une insuffisance rénale de type obstructif suite à la précipitation de cristaux d'aciclovir dans la lumière tubulaire.

Une cristallurie isolée est un signe précoce de néphropathie cristalline à l'aciclovir. L'insuffisance rénale secondaire à la précipitation de cristaux, semble être dépendante de la dose administrée et de la voie d'administration. L'administration rapide d'aciclovir à une forte posologie par voie intraveineuse (bolus) est associée à un risque élevé de précipitation de cristaux dans les tubules. L'insuffisance rénale peut être anurique.

Le délai d'apparition de l'insuffisance rénale est généralement très rapide et se situe entre 24 h et 96 h après le début du traitement. Son évolution est favorable après l'arrêt de l'aciclovir et l'augmentation des apports hydriques. De rares cas d'insuffisance rénale sévère ont nécessité une épuration extrarénale.

Les facteurs de risques d'insuffisance rénale liée à l'aciclovir consistent en une restriction hydrique, une posologie élevée administrée en bolus, une concentration plasmatique > 20 µg/mL, une insuffisance rénale préexistante et une association avec un autre médicament néphrotoxique.

Rabdomyolyse induite par les statines ou les fibrates

La rhabdomyolyse, effet indésirable potentiellement grave provoqué par certains surdosages en médicaments comme les statines ou les fibrates, peut également entraîner une IRA de type obstructif.

3.6 Les néphropathies vasculaires

Les néphropathies vasculaires regroupent des maladies hétérogènes caractérisées par une atteinte des vaisseaux rénaux. Il existe deux types de néphropathies vasculaires selon le mode d'évolution aigu ou chronique.

Les médicaments entraînant des néphropathies vasculaires sont principalement responsables de forme aiguë telle que la microangiopathie thrombotique (MAT).

Les MAT ont une définition histologique : il s'agit d'une occlusion des lumières artériolaires par des thrombus fibrineux. Les deux principales formes de MAT sont le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU).

Les médicaments classiquement responsables de MAT iatrogènes sont les interférons, la ciclosporine, le tacrolimus, la gentamicine, la quinine, la ticlopidine, et le clopidogrel.

4. Prévention des atteintes rénales médicamenteuse

- estimation de la fonction rénale préalablement au traitement,
- adaptation de la dose et de la durée du traitement vis-à-vis de la fonction rénale
- Surveiller régulièrement la fonction rénale (Créatinine, CL Créat...) au cours du

traitement

- Utiliser les médicaments les moins néphrotoxique
- Eviter l'association des médicaments néphrotoxiques
- Surveiller les taux des médicaments (aminoside, cyclosporine, tacrolimus...)
- Assurer une bonne hydratation (AINS, quinolones, cisplatine...)
- Si changement dans les paramètres rénaux : cesser immédiatement la prise du médicament en cause pour permettre une récupération la plus rapide possible.

5. Conclusion

La néphrotoxicité des médicaments peut potentiellement concerner chaque partie du rein.

Savoir reconnaître le potentiel néphrotoxique de ces substances est la première étape dans la prévention de la toxicité rénale iatrogène. De même, les facteurs de risque individuels de chaque patient doivent être identifiés avant instauration d'un traitement néphrotoxique et les mesures de prévention, mises en place afin de prévenir ce risque.

MEDICAMENTS DE L'INSUFFISANCE CORONAIRE

OBJECTIFS EDUCATIONNELS :

- 1) Enumérez les facteurs de variation de la perfusion myocardique
- 2) Reconnaître la pharmacocinétique des dérivés nitrés
- 3) Décrire le mécanisme d'action des dérivés nitrés
- 4) Reconnaître les propriétés pharmacologiques des dérivés nitrés
- 5) Enumérer les effets indésirables des dérivés nitrés
- 6) Décrire les propriétés pharmacologiques de la molsidomine par rapport aux dérivés nitrés
- 7) Expliquer le mécanisme d'action anti-angineux de chacune des autres classes médicamenteuses de l'insuffisance coronaire
- 8) Enumérer les autres médicaments utilisés dans l'insuffisance coronaire (autre que les dérivés nitrés et la molsidomine)

1. INTRODUCTION

Dans le traitement de l'angine de poitrine, un progrès décisif n'apparaît que lorsque sera prévenue efficacement l'athérosclérose. Certes on ne peut nier l'intérêt des nouvelles classes thérapeutiques mises au point ces dernières années. Cependant ces dérivés nitrés proposés depuis un siècle restent un élément essentiel de la thérapeutique de l'angine de poitrine.

2. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INSUFFISANCE CORONAIRE

L'ischémie myocardique résulte d'un déséquilibre au niveau du myocarde entre les apports et les besoins en oxygène (O₂) et en substrats métabolisables.

2-1 Distribution intra myocardique du réseau coronaire

A partir des artères qui cheminent à la surface du cœur, partent des artérioles qui pénètrent dans le myocarde. L'épaisseur de ce myocarde peut être séparée en deux zones. Une zone superficielle (épicardique) et une zone profonde (endocardique). Cette zone profonde est très sensible à la pression exercée par le sang contenu dans les cavités cardiaques lors de la systole.

Le surcroît de tension pariétale va à chaque systole diminuer le débit sanguin au niveau des artères coronaires sous endocardiques. Cette zone sous endocardique sera particulièrement exposée à l'ischémie, en particulier lors de l'augmentation de la

fréquence cardiaque qui prolonge la durée de la systole au dépend de la diastole pendant laquelle se fait la plus grande partie de l'apport sanguin coronaire.

2-2 Facteurs majeurs de variation de la perfusion myocardique

- Obstruction coronaire : par thrombus ou spasme coronaire.
- Diminution importante de la pression artérielle (PA) : (collapsus cardiovasculaire) => diminution de la pression de perfusion coronaire.
- Augmentation du volume et de la pression intra-ventriculaire : augmentation des besoins par élévation de la tension pariétale.
- Augmentation de la contractilité
- Augmentation de la fréquence cardiaque

2-3 Conséquences

Un déséquilibre entre apports et besoins du myocarde en oxygène peut entraîner :

- des crises d'angor quand le déséquilibre est transitoire.
- des nécroses myocardiques quand l'apport du sang au myocarde est interrompu (infarctus du myocarde)
- une insuffisance cardiaque lorsque les lésions tissulaires sont étendues et prolongées dans le temps.

Compte tenu de la physiopathologie de l'insuffisance coronaire, on peut lutter contre l'ischémie myocardique :

- en augmentant les apports
- et/ou en diminuant les besoins
- et peut être en protégeant le métabolisme cellulaire

3. MEDICAMENTS DE L'INSUFFISANCE CORONAIRE :

3-1- Les dérivés nitrés

3-1-1- Pharmacocinétique

A. Trinitroglycérine ou Trinitrine

a. Absorption digestive :

La trinitrine est utilisée surtout par les voies sublinguale, percutanée et parfois intraveineuse.

La voie orale :

Elle subit une importante hydrolyse gastrique. Le produit échappant à cette hydrolyse subit un effet de 1^{er} passage hépatique important et n'est pas retrouvé dans la circulation. Pour cela, il faut utiliser de très fortes doses de trinitrine par voie orale pour surmonter le phénomène de 1^{er} passage hépatique.

La voie sublinguale :

C'est une voie générale d'urgence. La résorption est immédiate et presque complète. Le produit apparaît en 30 secondes dans la circulation avec un pic (T max) à 2 min sans subir d'extraction hépatique (pas de phénomène de 1^{er} passage hépatique). La durée d'action est de quelques dizaines de minutes.

La voie percutanée :

NITRIDERM PATCH* présente les mêmes avantages que la voie sublinguale (éviter le phénomène de 1^{er} 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 1H30' et la durée d'action est de 6 à 8 H.

La voie intraveineuse :

Elle est particulièrement adaptée au traitement des formes les plus graves d'angor instable.

b. Métabolisme :

90% du médicament est métabolisé par le foie sous forme de métabolites beaucoup moins actifs. Ce métabolisme est extrêmement rapide ce qui explique la courte durée d'action.

c. Elimination :

30% des métabolites formés sont éliminés par le rein

L'élimination pulmonaire est possible (CO₂)

B. Dérivés nitrés retard

Le dinitrate d'isosorbide (RISORDAN*) :

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%.

Le phénomène du 1^{er} passage hépatique est de 60% du produit absorbé. On peut améliorer sa résorption et en particulier son délai d'action par la prise par voie sublinguale ce qui permet d'éviter ce phénomène.

Le RISORDAN* peut être administré par voie sublinguale, orale, orale à libération prolongée (forme LP) ou 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 sa durée d'action.

Le 5.M.N.I.S est actuellement commercialisé. Sa biodisponibilité est de 100% (pas de phénomène de 1^{er} passage hépatique). L'élimination des dérivés se fait par voie urinaire.

3-1-2-Mécanisme d'action des dérivés nitrés :

- Les dérivés nitrés composés très liposolubles pénètrent facilement dans le muscle lisse vasculaire où ils sont métabolisés par une glutathion-s-réductase. en NO_2^- puis en NO. Cet enzyme est ubiquitaire, retrouvé principalement au niveau hépatique, au niveau des globules rouges (GR) et au niveau des parois vasculaires notamment veineuses. Le NO ainsi formé est ensuite transformé en S-nitrosothiol (-

	Dose (mg)	Début d'action	Durée d'action
Nitroglycérine sublinguale	0.5	2	0.5
Nitroglycérine (micrograins chronodialysants) voie orale	7.7	30	12
Nitroglycérine percutanée (pommade 5%)	5	20	7
Dinitrate d'isosorbide Voie orale	20	5	4
Dinitrate d'isosorbide Voie orale	20	25	5
Pentaérythrityle tétranitrate	80	120	5

SNO) qui se fixent à la guanylate cyclase, ce qui aboutit à la formation de GMPc qui favorise la déphosphorylation des chaînes légères de la myosine et par conséquent une relaxation vasculaire (fig1).

- Les dérivés nitrés augmentent la synthèse de prostacycline.

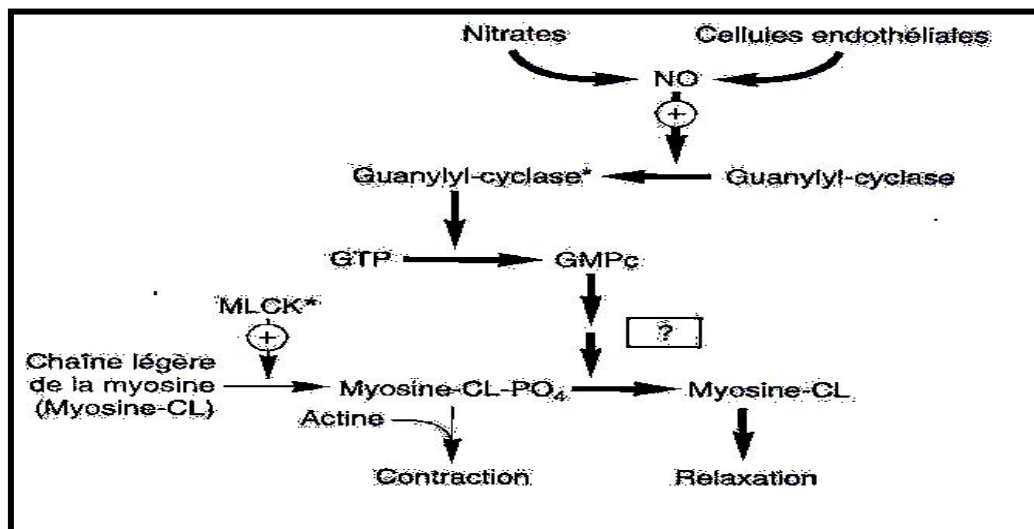


fig.1 : Mécanisme d'action des dérivés nitrés (KATZUNG)

3-1-3- Propriétés pharmacologiques

L'action est double :

➤ Action hémodynamique systémique

A doses thérapeutiques, les dérivés nitrés engendrent une veinodilatation entraînant une diminution de la précharge ce qui entraîne :

- ❖ une diminution notable de la pression télédiastolique avec redistribution du sang artériel apporté au myocarde vers les territoires les plus touchés.
- ❖ une diminution de la consommation d'oxygène par diminution de la pression pariétale et du travail cardiaque.

A doses élevées, les dérivés nitrés peuvent entraîner une action vasodilatatrice artérielle avec diminution de la post-charge et par conséquent une réduction du travail cardiaque (mais attention à la tachycardie réflexe).

➤ Action coronaire

Les dérivés nitrés entraînent une vasodilatation des gros troncs épicardiques d'où son rôle en cas de spasme coronaire avec augmentation du débit coronaire. Ils favorisent aussi une redistribution en faveur de l'endocarde, zone très sensible à l'ischémie, secondaire à une baisse de la tension pariétale.

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 passant par la prostacycline.

3-1-4 indications

a- Insuffisance coronaire

- ❖ Crise angineuse
- ❖ Traitement préventif de la crise angineuse au cours de :
 - l'angor stable
 - l'angor spastique (Prinzmetal)
 - l'angor instable
 - Infarctus du myocarde

b- Œdème aigu du poumon en association avec le traitement habituel

c- Insuffisance cardiaque gauche congestive chronique

3-1-5 Effets indésirables (EI) des dérivés nitrés

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

- céphalée au début du traitement
- hypotension orthostatique
- vasodilatation cutanée
- troubles digestifs
- dermatite de contact après application locale de trinitrine
- méthémoglobinémie surtout chez l'enfant mais rare
- phénomène de tolérance et de dépendance : une des hypothèses pouvant expliquer le syndrome d'échappement thérapeutique serait une consommation du stock intracellulaire de groupement SH disponibles qui est nécessaire à la formation de NO et de -SNO.

3-1-6 Contre-indications

- ❖ Les seules vraies contre-indications sont l'hypotension et les états de choc.
- ❖ **La prudence s'impose en cas de cardiomyopathie obstructive et de rétrécissement aortique serré en raison du risque de désamorçage de la pompe cardiaque.**

3-2 La molsidomide (CORVASAL*)

Ce n'est pas un dérivé nitré à proprement parler car il ne contient pas de radicaux nitrates.

3-2-1 Pharmacocinétique

- ✓ La résorption digestive est quasi complète et rapide. Elle peut être utilisée aussi par voie sublinguale.
- ✓ La biodisponibilité absolue par voie orale est de 60% étant donné un EIPH important
- ✓ Sa demi-vie est de 1 à 2 heures. Le métabolisme hépatique aboutit à un métabolite porteur de groupement NO actif (linsidomine) à l'origine d'une augmentation de sa durée d'action.
- ✓ L'élimination est rénale.

3-2-2- Pharmacodynamie :

- ✓ L'action sur les fibres musculaires lisses vasculaires est comparable à celle des dérivés nitrés (par l'intermédiaire des groupements NO).
- ✓ Elle diminue la consommation du myocarde en oxygène (MVO₂) par baisse de la précharge qui s'accompagne d'une réduction de la pression télédiastolique (de 25 à 50%) avec redistribution sanguine vers les zones sous-endocardiques.

3-2-2-Les effets indésirables sont représentés de céphalée et d'hypotension surtout au début du traitement qui peuvent être majorés par d'autres vasodilatateurs. Exceptionnellement, une hypotension orthostatique, troubles digestifs, vertiges et prurit peuvent apparaître.

3-3- Les bêtabloquants

Les bêta-bloquants sont utilisés dans l'insuffisance coronaire par ce qu'ils diminuent la consommation d'oxygène par le myocarde (MVO₂). Ils diminuent le travail cardiaque, assurent une meilleure perfusion coronaire due à l'allongement du temps de remplissage diastolique et une redistribution du sang vers les zones de l'endocarde par vasoconstriction des vaisseaux épicaux.

Ils sont indiqués dans le traitement de l'angor d'effort et la prévention des récurrences d'infarctus de myocarde.

Ils sont contre-indiqués dans l'angor de Prinzmetal du fait de leur effet vasoconstricteur coronarien.

3-4 les inhibiteurs calciques

Dans l'insuffisance coronaire, les inhibiteurs calciques baissent la post-charge et le débit cardiaque et donc le travail cardiaque, s'opposent au spasme coronaire et augmente le débit coronaire.

3-5 Amiodarone : CODARONE*

C'est un médicament à la fois anti-angineux et anti-arythmique.

3-5-1 Pharmacocinétique (PK)

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

La biodisponibilité par voie orale est variable de 22 à 86 % selon les sujets. L'amiodarone subit un important métabolisme hépatique.

Sa demi-vie d'élimination est très longue (de 20 à 100 jours).

3-5-2 Pharmacodynamie (PD)

L'amiodarone exerce une action frénatrice sur les récepteurs adrénergiques. Son action anti-angineuse est la conséquence d'une diminution de la MVO₂ 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.

3-5-3-Effets indésirables

a-Effets dépendants de la dose

- ✓ Dépôts cornéens, pigmentation cutanée
- ✓ Phénomènes de photosensibilisation
- ✓ Elévation des transaminases aux fortes doses
- ✓ Bradycardie sinusale
- ✓ Effet pro-arythmogène (torsades de pointe)

b-effets indépendants de la dose

- ✓ Dysthyroïdie de type hyper ou hypothyroïdie (par apport d'iode)
- ✓ Neuropathie périphérique
- ✓ Fibrose pulmonaire.

3-5-4 indications

- ✓ Angor d'effort
- ✓ Angor de Prinzmetal

3-6 Antiangineux mineurs

3-6-1- Anticoagulants, fibrinolytiques et anti-agrégants plaquettaires :

Ils visent à diminuer le phénomène de thrombus qui peuvent aggraver les effets de la sténose préexistante. Les fibrinolytiques peuvent favoriser une véritable reperméation de l'obstruction coronarienne si celle-ci est récente (voir cours les anticoagulants et les anti-agrégants plaquettaire).

3-6-2 Vasodilatateurs coronaires

Leur action est certaine sur des coronaires saines. Elle est faible sur des coronaires artérioscléreuses.

Leur gain thérapeutique est d'autant plus faible qu'ils ne réduisent pas le travail cardiaque.

- ❖ Dipyridamole (PERSANTINE*) coronarodilatateur et antiagrégant plaquettaire.
- ❖ Le carbocromène (INTENSAIN*).

4- CONCLUSION

A côté des médicaments majeurs de l'ischémie myocardique visant à améliorer le rapport apport/besoins, des recherches sont actuellement en cours pour essayer de diminuer les effets cellulaires néfastes de l'ischémie myocardique.

L'une de ces voies de recherche est la lutte contre la production excessive de radicaux libres (RL). Celle-ci pourrait être obtenue par l'apport exogène de piègeurs de RL (antioxydants) ou par l'apport de substances diminuant les sources de RL (Allopurinol : ZYLORIC*). L'action anti-ischémique de certains médicaments pourrait résulter d'une telle action, Trimétazidine (VASTAREL*).

Auto-évaluation formative:

Les dérivés nitrés :

- a. Sont utilisés uniquement par voie percutanée
- b. Sont très liposolubles
- c. Augmentent la synthèse de prostacycline
- d. Engendrent une veinodilatation
- e. Sont indiqués seulement en cas d'angor stable et instable

Réponse : b, c, d

La molsidomide (Corvasal*) :

- a. Ne peut être utilisée que par voie sublinguale
- b. A un métabolite actif porteur de groupement NO
- c. Son élimination est hépatique
- d. Entraîne une diminution de la consommation en oxygène du myocarde
- e. Peut entraîner une hypotension

Réponse : b, d, e

MEDICAMENTS DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

OBJECTIFS EDUCATIONNELS

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. Indiquer la relation qui existe entre la structure chimique des principaux glucosides cardiotoniques (DIGITALINE*, DIGOXINE*, OUABAIN*) et leurs caractéristiques pharmacocinétiques.
3. Décrire les effets cardio-vasculaires de la DIGITALINE* et leurs conséquences hémodynamiques.
4. Interpréter les paramètres cliniques et para cliniques de surveillance d'un traitement digitalique.
5. Décrire le mécanisme d'action des digitaliques.
6. Citer les indications et les contre-indications des digitaliques.
7. Déterminer les conditions d'utilisation et les indications des Bêta mimétiques dans la défaillance circulatoire et cardiaque
8. Décrire l'intérêt de l'utilisation de l'Amrinone dans le traitement de l'insuffisance cardiaque

1- INTRODUCTION :

L'insuffisance cardiaque (IC) peut être définie comme 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. Par conséquent, une mise en jeu excessive des mécanismes de régulation neuro-hormonaux de la volémie

C'est une maladie grave menaçant le pronostic vital (mortalité 60% à 3 ans ; 75% à 5 ans)

2- PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

L'insuffisance cardiaque peut résulter d'un défaut :

- ✓ De distensibilité : cas des hypertrophies myocardiques et des pathologies de surcharge comme l'hémochromatose
- ✓ De contractilité : par atteinte primitive ou secondaire des fibres myocardiques
- ✓ Ou le plus souvent de l'association des deux mécanismes suscités.

Ainsi, une diminution de la fonction pompe s'installe se traduisant par une diminution du débit en aval et une augmentation des pressions en amont :

- capillaires pulmonaires (œdème pulmonaire)
- secteur veineux périphérique (œdèmes périphériques)

Le défaut de contractilité entraîne des mécanismes adaptatifs.

Quels sont les mécanismes adaptatifs ?

La diminution de la contractilité myocardique s'accompagne d'une baisse du débit cardiaque et par conséquent une réduction des débits régionaux. Dans un premier temps, une compensation permettant au cœur de maintenir un débit cardiaque adapté aux besoins de l'organisme (au moins au repos). Mais dans un 2ème temps, quand la maladie évolue depuis quelques années, ces mécanismes d'adaptation vont participer à des cercles vicieux aboutissant à une auto-aggravation.

A. Une dilatation ventriculaire :

La diminution du volume du sang éjecté par le ventricule, alors que le retour veineux reste sensiblement constant, entraîne une dilatation des cavités cardiaques, par effet starling (augmentation de la force contractile en fonction de l'étirement). Cette dilatation permet une compensation de la baisse de la contractilité et explique l'absence de signes fonctionnels aux stades initiaux de l'insuffisance cardiaque.

B. Mécanismes neuro-hormonaux :

➤ Altération des barorécepteurs

En cas d'insuffisance cardiaque, il y a une diminution de la sensibilité des barorécepteurs de la crosse aortique et des sinus carotidiens.

A l'état physiologique, ces barorécepteurs entraînent, à chaque systole, une réduction des mécanismes vasoconstricteurs (système sympathique et hormone antidiurétique ADH).

En cas d'insuffisance cardiaque, cette réduction sera moins importante et aura pour conséquences une augmentation du tonus sympathique avec élévation de la libération neuro-hormonale de noradrénaline (NA) et d'ADH. Cela engendre une tachycardie, renforcement de la contractilité et vasoconstriction périphérique.

➤ Activation du système rénine angiotensine (SRAA) :

La diminution du débit cardiaque entraîne une diminution de la perfusion rénale ce qui entraîne une hypersécrétion de rénine avec augmentation de la synthèse de l'angiotensine

II. Ce dernier provoque une vasoconstriction, une hypersécrétion d'hormone antidiurétique (ADH) et d'aldostérone avec une rétention hydrosodée.

La vasoconstriction (VC) est d'abord bénéfique permettant initialement le maintien transitoire d'une perfusion à peu près correcte au niveau des organes nobles mais devient rapidement néfaste en augmentant la post charge et donc le travail cardiaque. Ces phénomènes contribuent ainsi à altérer davantage la fonction myocardique, ce qui permet, en présence d'un tonus noradrénergique élevé, de favoriser la survenue de troubles de rythme et créer un véritable cercle vicieux.

➤ **Sécrétion des facteurs vasodilatateurs:**

- Facteur natriurétique atrial (FNA) :

La distension auriculaire provoquée par l'augmentation de la pression veineuse de retour entraîne la sécrétion d'un peptide FNA. Cette substance permet de contrebalancer en partie les effets néfastes de l'augmentation du tonus sympathique et du système RAA :

- action vasodilatatrice directe et indirecte
- action diurétique et natriurétique

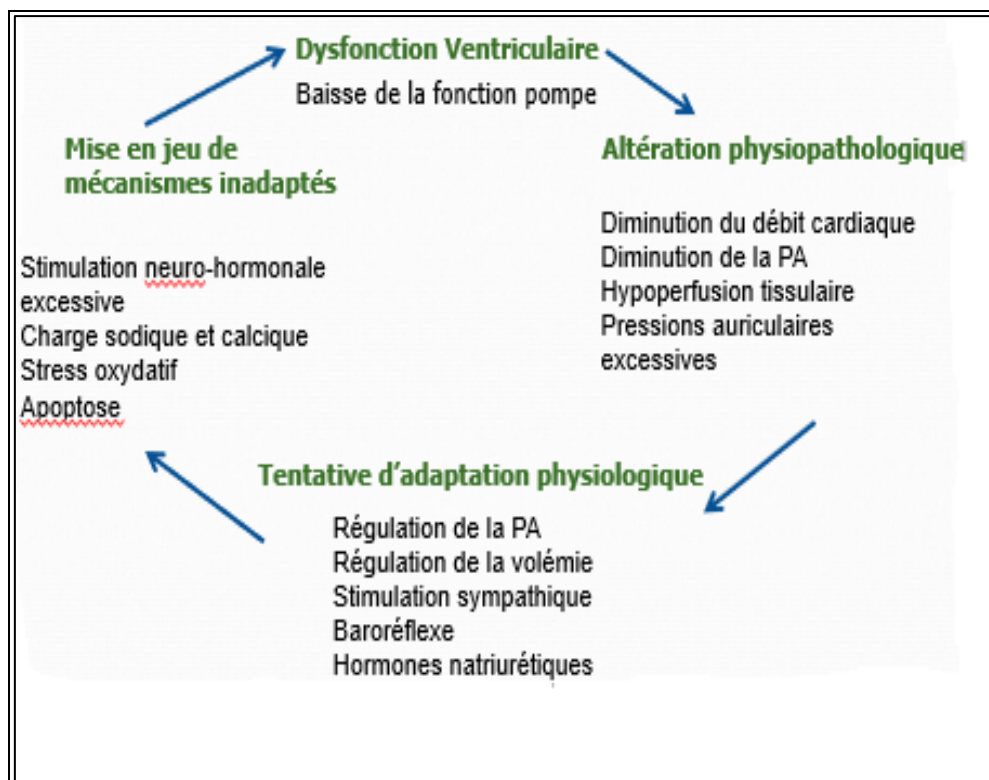
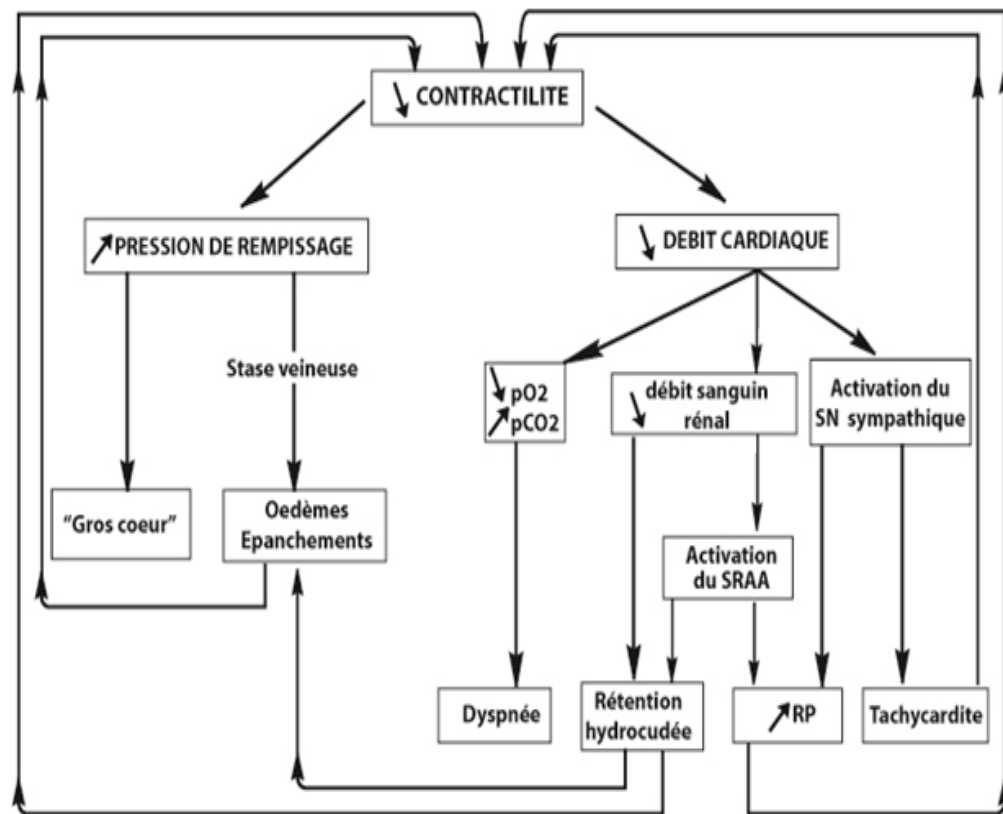
En effet, le FNA provoque une diminution de la sécrétion de rénine et de la formation d'angiotensine II. De plus, il paraît que cette substance augmente la sensibilité des barorécepteurs qui vont alors récupérer leur rôle réducteur du tonus sympathique provoquant une diminution de la libération de NA. Cependant, L'activation de ce FNA sera « débordée » en cas d'insuffisance cardiaque évoluée.

- Prostaglandines (PG)

Les PG vasodilatrices sont essentiellement représentées par la PGE2 et la PGI2 qui vont aussi permettre une protection relative (mais insuffisante dans les stades évolués de l'insuffisance cardiaque) de la perfusion rénale.

Les limites de ces mécanismes d'adaptation :

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 congestifs fonctionnels (dyspnée d'effort puis de repos) et physiques (épanchement pleural, râles crépitants, hépatomégalie, turgescence des veines jugulaires, oedème, oligurie, cyanose par stase capillaire) de l'insuffisance cardiaque. (figures 1 et 2).



Figures 1 et 2 : physiopathologie de l'insuffisance cardiaque

3- PRINCIPE DU TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE :

Le traitement médical de l'insuffisance cardiaque peut être envisagé de trois manières :

- ✓ **Renforcer la force contractile du myocarde défaillant par les agents inotropes (+)** : glucosides cardiotoniques, bêta-mimétiques, les autres tonicardiaques
- ✓ **Corriger la rétention hydrosodée par les diurétiques**
- ✓ **Améliorer les conditions de charge grâce essentiellement aux vasodilatateurs**

3.1 DIURETIQUES :

Ils sont indiqués dans l'insuffisance cardiaque car ils **augmentent l'élimination hydrosodée**

- ✓ ***En cas de décompensation aiguë :***

On préfère les diurétiques d'action rapide (**diurétiques de l'anse : Furosémide**) administrés par voie IV ou par voie orale. L'hypokaliémie qu'ils entraînent, nécessite une surveillance étroite de l'ionogramme et généralement un apport de chlorure de K⁺.

- ✓ ***Au cours de l'IC chronique :***

On préfère les diurétiques d'action plus progressive et à demi-vie plus longue type **diurétique thiazidique (chlorothiazide ou indapamide)**

3.2 VASODILATATEURS

Ils sont utilisés dans le traitement de plusieurs pathologies cardio-vasculaires (fig.3).

Dans l'insuffisance cardiaque, ils entraînent **une diminution des résistances vasculaires.**

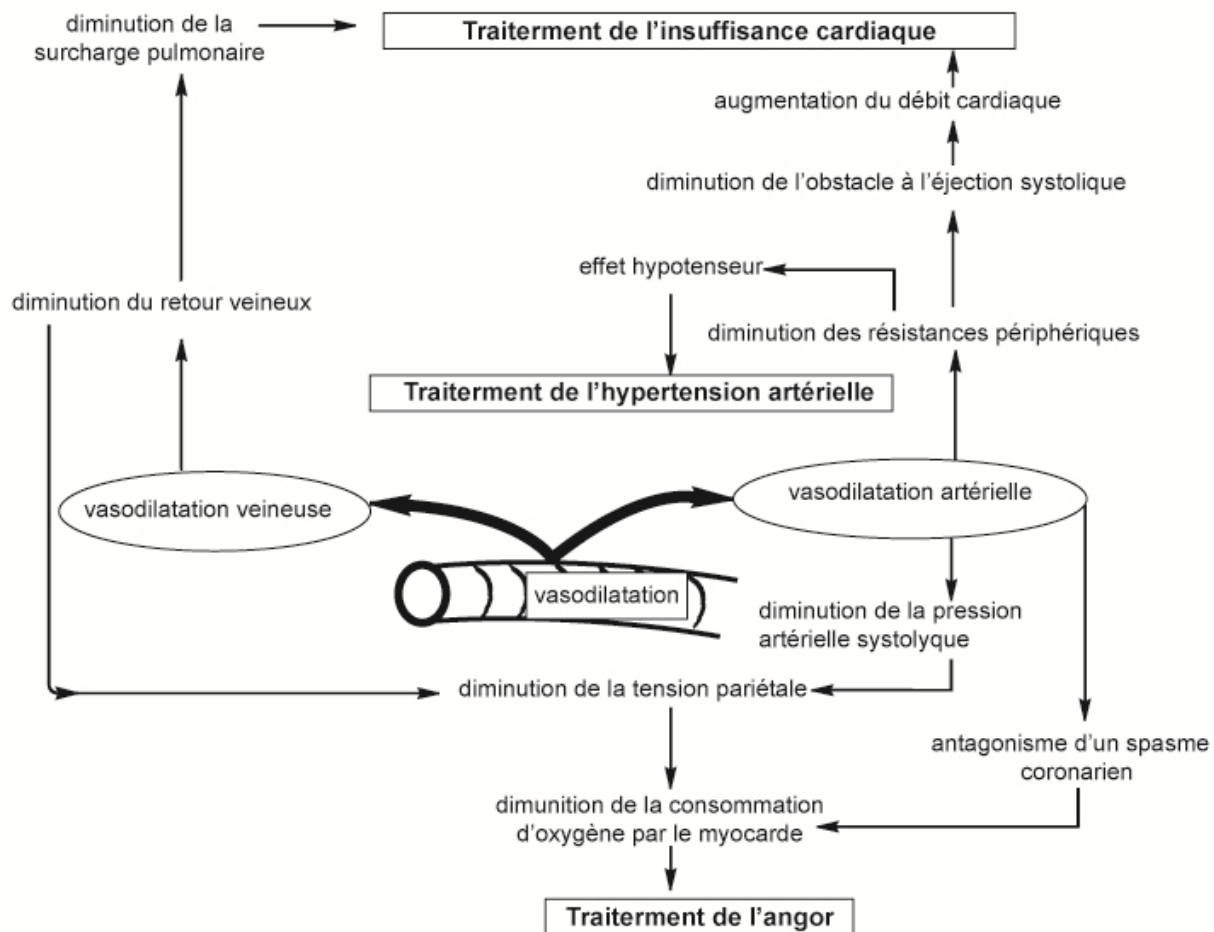


Figure 3 : Bases physiopathologiques du traitement vasodilatateur

Ils peuvent être regroupés en 3 classes en fonction de leur point d'impact privilégié :

3.2.1 Vasodilatateurs à prédominance veineuse

Ce sont essentiellement les dérivés nitrés et la molsidomine. Ils peuvent être utilisés dans les IC aiguës (par voie injectable) ou chroniques (peros ou par voie percutanée).

Ces produits entraînent une diminution de la pression veineuse de retour et donc une amélioration de la « pré-charge ». Ceci provoque une diminution des pressions ventriculaires et de la pression pulmonaire responsables d'une diminution de la pression télédiastolique du ventricule gauche (VG), qui favorise une amélioration de la fonction cardiaque. Il en résulte une amélioration des signes cliniques de l'insuffisance cardiaque congestive notamment des signes pulmonaires.

L'abaissement de la pression télédiastolique (PTD) du VG qui reflète la précharge, n'entraîne pas chez l'IC, aux bonnes posologies, de réduction significative du débit cardiaque. Ainsi, la vasodilatation veineuse tendra à ramener la PTD VG du patient au niveau optimal de précharge

De plus, ces produits ont une action favorable sur la vascularisation du cœur et peuvent améliorer l'oxygénation du myocarde.

5-2 Vasodilatateurs à prédominance artérielle

La vasodilatation qu'ils provoquent permet une facilitation de l'éjection cardiaque et donc une diminution du travail cardiaque.

Ces produits entraînent une réaction sympathique réflexe (sans augmentation majeure de la fréquence cardiaque chez ces IC dont le système sympathique est déjà fortement activé).

On peut donc utiliser :

✓ Dihydralazine (NEPRESSOL*)

L'action vasodilatatrice est parfois bénéfique en cas d'insuffisance rénale fonctionnelle (IRF).

✓ Certains inhibiteurs calciques / Nifédipine : ADALATE*

Il faut cependant se méfier de l'action inotrope négatif des inhibiteurs calciques qui est toujours présente, bien que masquée pour certains produits par une importante stimulation sympathique réflexe.

Il faudra donc être prudent lors du traitement d'une insuffisance cardiaque très évoluée.

5-3 Vasodilatateurs mixtes

Sur le plan théorique ; ces médicaments sont particulièrement adaptés au traitement de l'insuffisance cardiaque car ils agissent à la fois sur la précharge (diminution du retour veineux) et sur la post-charge (diminution des résistances artérielles).

Ils n'ont cependant pas tous les mêmes indications ni la même efficacité.

✓ Le nitroprussiate de sodium : NIPRIDE*

Il n'est utilisable que par voie IV et sera réservé aux poussées de décompensation cardiaque aiguë.

✓ **La prazosine : MINIPRESS*, ALPRESS LP ***

Son action nette à moyen terme, semble s'atténuer dans les traitements au long cours. Le début du traitement devra être prudent en raison du risque de chute de la pression artérielle (PA).

✓ **Les IEC : LOPRIL*, RENITEC*, TRIATEC***

Cette classe de médicaments semble particulièrement intéressante dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.

La diminution de la production d'angiotensine II entraîne :

- Une diminution de la vasoconstriction artérielle et une amélioration de la post charge
- Une diminution de la sécrétion d'aldostérone et donc une diminution de la rétention hydrosodée
- Une diminution de la synthèse d'arginine-vasopressine
- Une diminution du tonus sympathique.

On note d'autre part en présence d'IEC une diminution de la dégradation de la bradykinine (très vasodilatatrice) et une augmentation de la production de PG vasodilatrices (PGE2, PGI2) par effet direct ou par l'intermédiaire des bradykinines.

De plus, les IEC ralentissent la progression de la dysfonction ventriculaire gauche et réduisent la sévérité et la fréquence des arythmies ventriculaires chez l'insuffisant cardiaque.

Une surveillance de la PA et de la fonction rénale est nécessaire lors de l'instauration du traitement surtout chez les patients traités par diurétiques.

✓ **Les antagonistes de l'Ag II : LOSARTAN* :**

Ils ont des propriétés pharmacodynamiques comparables à ceux des IEC.

6-TONICARDIAQUES

Ils engendrent une stimulation de l'inotropisme. Cette stimulation peut être obtenue par plusieurs mécanismes différents dont la résultante est une augmentation du Ca^{++} intracellulaire mis à la disposition des cellules contractiles.

6-1 Blocage de la pompe Na^{+}/K^{+} ATPase (voir cours Digitaliques)

6-2 Stimulation des récepteurs Bêta- adrénergiques (sympathomimétiques Bêta-adrénergiques) :

Ces substances sont toutes utilisées actuellement sous forme injectable dans les situations de décompensation cardiaque aiguë. D'autres substances sympathomimétiques utilisées par voie orale commencent à être employées en traitement chronique, mais leur avenir est limité par le rapide épuisement de leurs effets bénéfiques.

a. Adrénaline, Noradrénaline (NA) , Isoprénaline :

Ces substances ne sont plus guère utilisées dans les décompensations cardiaques aiguës en raison de leurs effets indésirables (tachycardie, augmentation de l'excitabilité).

b. Dopamine :

Elle garde son intérêt en sachant que les réponses pharmacologiques obtenues dépendent de la posologie employée.

c. Dobutamine : DOBUTREX*

Cette substance est volontier employée en cas de décompensation cardiaque grave. Son utilisation est facilitée en raison d'un effet Chronotrope positif moins marqué.

6-3- Augmentation de l'AMP cyclique intracellulaire (inhibiteurs des phosphodiesterases)

Cette inhibition est susceptible d'augmenter le taux intracellulaire d'AMP cyclique. Cette action pourrait être complétée par une augmentation de la sensibilité des protéines contractiles au Calcium.

Parmi les substances de ce groupe, on cite l'amrinone (INOCOR*), l'énoximone (PERFANE*) et la milrinone (COROTROPE*).

L'efficacité de ces médicaments a été prouvée à court terme dans l'insuffisance cardiaque aiguë, mais leur utilisation dans l'insuffisance cardiaque chronique à long terme est encore sujette à controverse en raison du risque élevé d'effets pro-arythmiques.

7- BETA-BLOQUANTS

Des études récentes ont testé certains bêta-bloquants au cours de l'insuffisance cardiaque :

- ✓ Le métoprolol (bloqueur bêta1 avec sélectivité relative) peut entraîner un « up régulation » des récepteurs bêta1, restaurant ainsi la sensibilité de ces récepteurs aux catécholamines.

- ✓ Le carvedilol (bloqueur bêta1 et alpha1) a une longue durée d'action et une activité antioxydante importante.

Le Bucindolol est un bloqueur bêta non sélective avec une action vasodilatatrice directe.

Le démarrage du traitement bêta-bloqueur au cours de l'insuffisance cardiaque n'est possible qu'en milieu hospitalier vu les risques de décompensation. De plus, il est destiné uniquement pour certaines formes de l'insuffisance cardiaque.

8- CONCLUSION

Depuis plusieurs années, l'importance longtemps primordiale des tonicardiaques est allée en diminuant. La préférence est donnée de plus en plus aux vasodilatateurs très efficaces pour réduire la post charge, et par conséquent exercer une action favorable et plus rationnelle sur le travail cardiaque, en l'allégeant au lieu de le renforcer. L'association tonicardiaque-vasodilatateur reste possible et utile.

LES DIGITALIQUES

1. INTRODUCTION

Les médicaments digitaliques ou glucosides cardiotoniques (GC) sont des substances d'origine végétale ayant une analogie de structure chimique. Ils se caractérisent de ce fait par une similitude des propriétés pharmacodynamiques. En revanche, ils se distinguent entre eux par leur pharmacocinétique.

Ils sont utilisés essentiellement dans le traitement de l'insuffisance cardiaque avec fibrillation auriculaire.

Ces substances ont un faible index thérapeutique nécessitant une surveillance régulière, avec risque d'effets indésirables, d'interactions médicamenteuses et d'intoxication.

2. 2-ORIGINE ET STRUCTURE

Les digitaliques (glucosides cardiotoniques): Digoxine (Digoxine*), Digitoxine (Digitaline*), Deslanoside Cédilanide et Ouabaïne

Ce sont des substances d'origine naturelle contenues dans diverses plantes (digitale, scille).

Elles comportent dans leur structure un noyau stéroïde (génine) comprenant un cycle lactone et une série de sucres (chaîne osidique) (figure 1). Elles diffèrent par le résidu osidique et surtout le nombre d'hydroxyles sur la génine qui conditionne la liposolubilité de la molécule et par conséquent ses propriétés pharmacocinétiques.

La Digitoxine (Digitaline*), Deslanoside Cédilanide et Ouabaïne sont retirés du marché.

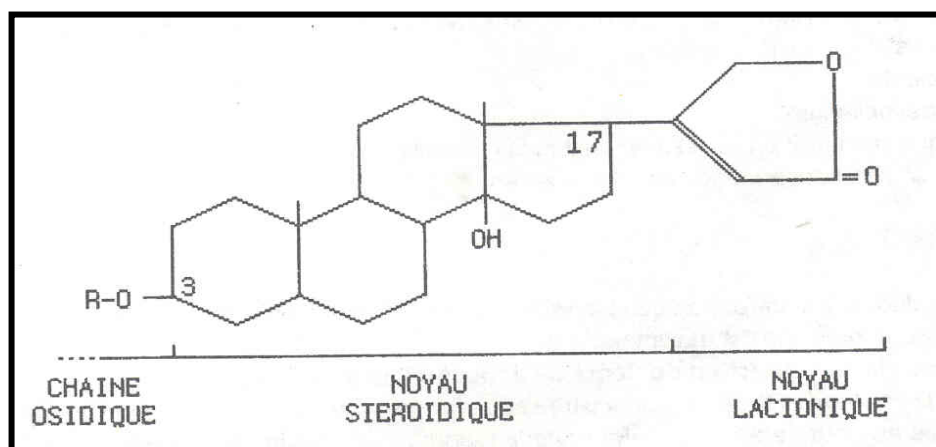


Figure 1 : Structure chimique des digitaliques

3. PHARMACOCINETIQUE :

Les propriétés pharmacocinétiques varient en fonction de leur structure.

La digoxine : c'est le seul composé utilisé :

- ✓ résorbée dans 50 à 70 % par voie orale
- ✓ peu liée aux protéines plasmatiques,
- ✓ a une demi-vie d'élimination plasmatique de 33 heures
- ✓ éliminée principalement par le rein

4. PHARMACODYNAMIE

4.1 Action cardiovasculaire

a- Action inotrope positive

Les digitaliques induisent un **effet inotrope positif** par inhibition de la pompe Na^+/K^+ ATP ase dépendante. Ils entraînent une augmentation de la quantité de calcium libérée par le réticulum sarcoplasmique. En plus l'inhibition de l'ATP ase Na K empêche la sortie des ions Na et entraîne son accumulation à l'intérieur de la cellule et freine le système d'échange $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ trans-membranaire et aboutit à une surcharge calcique intra-cellulaire

Chez le sujet sain comme 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). Cette diminution est bénéfique puisque ces produits ramènent le cœur d'une taille anormalement grande (vidange ventriculaire insuffisante) à une taille normale

b- Action sur le rythme et la conduction auriculo-ventriculaire :

Les glucosides cardiotoniques (GC) exercent un effet chronotrope négatif (C-), un effet dromotrope négatif (D-) et un effet batmotrope positif (B+).

L'effet chronotrope négatif : Au niveau du noeud sinusal, les digitaliques provoquent une hyperpolarisation des cellules sinusales. Il en découle une **bradycardie** sinusale qui est plus nette chez l'insuffisant cardiaque et permet un meilleur remplissage diastolique.

L'effet dromotrope négatif : les digitaliques ralentissent la conduction au niveau du nœud auriculo-ventriculaire et allonge la période réfractaire d'où un allongement de PR à l'ECG. Cet effet justifie leur utilisation comme anti-arythmique (ralentissement de la fréquence ventriculaire observée lors de leur administration dans le flutter ou la fibrillation auriculaire).

L'effet batmotrope positif est parfois observé à fortes doses et sur des foyers ectopiques pouvant éventuellement, conjointement à la baisse de la conduction auriculo-ventriculaire, révéler des foyers d'automatisme pathologique. L'activation de ces foyers ectopiques sera favorisée par l'hypokaliémie, l'ischémie et l'hyperadrénergique.

Modifications électrocardiographiques dues aux digitaliques :

On note au niveau de l'ECG :

- ✓ un ralentissement de la fréquence cardiaque
- ✓ allongement de l'intervalle PR
- ✓ raccourcissement de la systole électrique c-à-d de l'espace QT
- ✓ sous-décalage du segment ST sous forme d'une dépression cupuliforme, témoin de l'imprégnation digitalique et non d'une intoxication digitalique (figure 2).

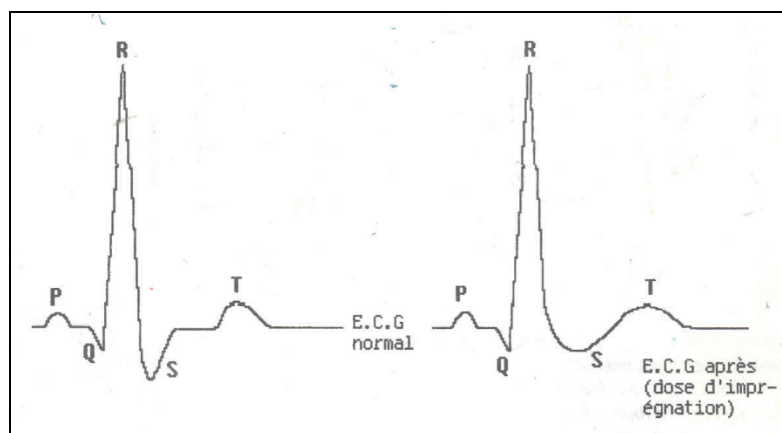


Fig 2 : Modifications électrocardiographiques liées à l'imprégnation digitalique

c- Action vasculaire :

Chez le sujet normal : Les digitaliques entraînent une vasoconstriction artérielle et veineuse par effet direct

Chez l'insuffisant cardiaque : On note au contraire une vasodilatation de mécanisme indirect pouvant être liée à la levée de la vasoconstriction compensatrice d'origine adrénergique (grâce à l'amélioration de la contractilité et à la diminution de la PTD VG qui améliore l'hémodynamique générale).

d-Bilan de l'action pharmacologique globale :

Chez l'insuffisant cardiaque : L'effet inotrope positif 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.

4.2 Action extra-cardiaque :

Sur les reins : Il y a un **effet diurétique** lié essentiellement à l'amélioration des conditions hémodynamiques qui engendre une amélioration du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire.

Le blocage de la pompe Na^+/K^+ ATPase dépendante au niveau du tubule rénal peut contribuer à l'inhibition de la réabsorption tubulaire de Na^+ (action diurétique).

Sur le SNC : Aux doses toxiques, les digitaliques peuvent stimuler le centre bulbaire de vomissement (l'area postrema) ou le cortex visuel. Le vomissement constitue un signe d'alarme de l'intoxication digitalique.

5. L'INTOXICATION DIGITALIQUE

Les digitaliques ont un coefficient chimiothérapeutique de 2. Ce coefficient faible explique la relative fréquence des intoxications par les digitaliques. En effet, lorsque le niveau d'inhibition de l'ATPase est important, les capacités de stockage en calcium du reticulum sarcoplasmique sont débordées, le calcium s'accumule dans le cytosol. Le seuil de toxicité est alors atteint avec induction d'arythmies cardiaques par surcharge calcique intracellulaire. Les concentrations purement inotropes sont ainsi très proches des concentrations toxiques.

Les symptômes de l'intoxication digitalique sont faits principalement de troubles du rythme et de la conduction allant d'une simple extrasystole (ventriculaire ou auriculaire), des blocs auriculo-ventriculaires jusqu'à une tachycardie ventriculaire.

Le surdosage en digitaliques se manifeste également par des signes digestifs de type 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 la plus fréquente est une hypokaliémie qui est généralement secondaire à l'administration de diurétiques, de corticoïdes ou de laxatifs.

Le traitement de l'intoxication digitalique repose sur l'arrêt du traitement, la correction des troubles hydro-électrolytiques et notamment l'hypokaliémie, la mise en place de sonde endocavitaire de stimulation cardiaque, si besoin administration d'anti-arythmique. La diphenylhydantoïne constitue l'anti-arythmique idéal pour l'intoxication digitalique.

Dans le cas où la concentration sanguine est très élevée, on peut administrer des anticorps anti-digoxine.

6. EFFETS INDESIRABLES

Signes digestifs :

Nausées, vomissements et diarrhée sont les premiers signes d'alarme de surdosage digitalique.

Troubles neuropsychiques :

Céphalées, asthénie, myalgie transitoires, somnolence et dyschromatopsie (vision colorée des objets) : signes de surdosage.

Plus rarement : toxicité au niveau du SNC : désorientation, hallucinations

Troubles cardiaques : bradycardie excessive, BAV, troubles de l'excitabilité (de la simple extrasystole jusqu'à la fibrillation ventriculaire).

Gynécomastie,

Autres : manifestations allergiques et thrombopénie sont exceptionnelles.

7. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

- ✓ Diminution de la résorption digestive de la digitaline avec: la cholestyramine, résines échangeuses (charbon), sucralfate, trisilicate d'aluminium.
- ✓ Majoration des concentrations plasmatiques des digitaliques avec la quinidine, les inhibiteurs calciques, l'amiodarone, les cyclines, l'érythromycine et la salazosulfapyridine qui diminuent la biotransformation et / ou l'élimination (de la digoxine surtout).
- ✓ Augmentation de la toxicité des digitaliques :

- par tous les médicaments hypokaliémiants (diurétiques, laxatifs, corticoïdes et amphotéricine B)
 - par les sels de calcium par voie IV (contre-indication) : troubles du rythme graves voire mortels.
- ✓ Potentialisation de l'effet inotrope positif : Bêta stimulants
 - ✓ Potentialisation de l'effet chronotrope et dromotrope négatifs : Bêtabloquants, miodarone, vérapamil

8. INDICATIONS

Insuffisance cardiaque chronique

- ✓ IC avec bas débit (les cardiomyopathies non obstructives, les cardiopathies ischémiques et hypertensives).
- ✓ IC avec fibrillation auriculaire où ils diminuent la fréquence ventriculaire.

Troubles du rythme :

- ✓ Les tachycardies supraventriculaires.
- ✓ La fibrillation auriculaire est la plus sensible aux digitaliques.
- ✓ La tachycardie auriculaire et le flutter sont moins sensibles.

Insuffisance cardiaque aigue

9. PRECAUTIONS D'EMPLOI GENERALES CONCERNANT L'USAGE DES DIGITALIQUES :

La **DIGOXINE (Comprimés à 0.25 mg de digoxine)** devra donc être prescrite avec précaution chez les sujets aux **fonctions rénales défailantes**. Des intoxications peuvent survenir pour des posologies journalières même faibles.

- ✓ En outre, la prescription de **diurétiques** à forte dose au cours de l'insuffisance cardiaque peut engendrer en cours de traitement, une **insuffisance rénale fonctionnelle** de telle sorte qu'une **réduction de l'excrétion rénale peut entraîner** une intoxication par la DIGOXINE alors que la posologie journalière n'a pas été modifiée.
- ✓ La dose quotidienne de maintenance varie de 0.125 à 0.50 mg c'est à dire de 1/2 à 2 comprimés par jour.
- ✓ Le taux sérique thérapeutique se situe entre 0.9 et 2 ng/ml, le plateau est atteint en 4 à 5 jours.

- ✓ L'utilisation d'une dose de charge de digitaliques est rarement indiquée, elle est déconseillée en pratique quotidienne, elle doit être réservée à la pratique hospitalière. L'administration à posologie constante pour atteindre le plateau d'équilibre est la technique la plus sûre, bien que lente, afin d'éviter de dépasser les zones de concentrations plasmatiques thérapeutiques.
- ✓ De plus la DIGOXINE doit être prescrite de façon continue car il est déconseillé de faire une pause hebdomadaire compte tenu de l'élimination rapide du produit par voie rénale.
- ✓ L'efficacité de la digitalisation se juge sur l'aptitude de la thérapeutique à ramener un pouls au voisinage de 70-80.
- ✓ IL est utile de doser les digitaliques pour s'assurer qu'ils sont en zone thérapeutique. Les dosages doivent être effectués lorsqu'on estime qu'un plateau est obtenu, c'est à dire après 5 demi-vies du produit considéré.

10. CONTRE-INDICATIONS

- ✓ Bloc auriculo-ventriculaire non appareillé
- ✓ Cardiomyopathie obstructive
- ✓ Tachycardie ventriculaire
- ✓ Syndrome de Wolff Parkinson White

LES ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES

OBJECTIFS EDUCATIONNELS :

1. Citer les différentes classes médicamenteuses utilisées comme antiagrégants plaquettaires
2. Expliquer le mécanisme d'action des différents antiagrégants plaquettaires
3. Citer les effets indésirables des antiagrégants plaquettaires
4. Citer les contres indications des différents antiagrégants plaquettaires
5. Expliquer la pharmacocinétique du Clopidogrel et les différentes interactions médicamenteuses.

1. INTRODUCTION :

L'activation plaquettaire joue un rôle majeur dans la physiopathologie des complications thrombotiques artérielles aiguës et chroniques chez les patients présentant une maladie athéromateuse, cela expliquant la grande efficacité des traitements antiagrégants plaquettaires dans la prévention des complications athérothrombotiques.

L'agrégation des plaquettes est favorisée par l'A.D.P. tissulaire, le collagène ainsi que le thromboxane A₂ qui est un puissant agrégeant plaquettaire.

Les antiagrégants plaquettaires inhibent l'activation et l'agrégation des plaquettes. Ils sont utilisés dans la prévention primaire ou secondaire des complications thromboemboliques artérielles. Ils sont donc inutiles dans les thromboses veineuses.

2. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE :

On peut distinguer plusieurs étapes clés menant à la constitution du caillot plaquettaire.

- ✓ La première étape, dite « **d'adhésion** » : correspond à la reconnaissance d'une brèche artérielle (liée à la fissuration d'une plaque athéromateuse dans l'essentiel des cas) par des plaquettes circulantes.
- ✓ La deuxième étape, dite « **l'activation plaquettaire** » : En réponse à cette stimulation, les plaquettes adhérentes vont alors s'activer dans le but de recruter d'autres plaquettes circulantes.
- ✓ La troisième étape dite « **d'amplification** ». Ces mécanismes d'amplification sont principalement l'activation de la voie de l'acide arachidonique (conduisant à la génération du thromboxane A₂ [TXA₂]) et la sécrétion du contenu des granules denses et alpha plaquettaires.

L'activation plaquettaire aboutit à l'agrégation irréversible des plaquettes, médiée par le récepteur au fibrinogène : la glycoprotéine IIb/IIIa (GPIIb/IIIa). Les boucles d'amplification de l'adénosine

diphosphate (ADP) et du TXA2 sont les cibles des principaux antiplaquettaires utilisés au long cours en prévention primaire ou secondaire des accidents cardiovasculaires (Fig. 1).

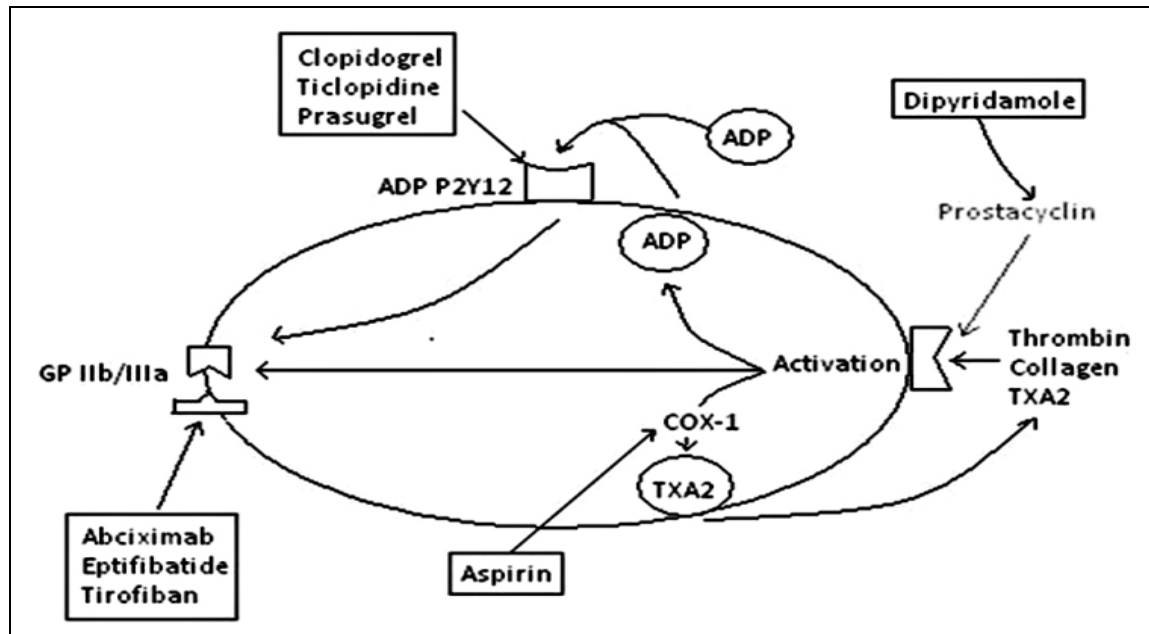


Figure 1 : Sites d'action des différents antiagrégants plaquettaires

3. CLASSIFICATION CHIMIQUE :

On distingue 3 grands groupes :

- ❖ **Les inhibiteurs de cyclo-oxygénase 1** (l'acide acétylsalicylique)
- ❖ **Les inhibiteurs de la voie de l'ADP :**
 - ✓ les thienopyridines (ticlopidine, clopidogrel, prasugrel) : ou inhibiteurs irréversibles du récepteur P2Y12 à l'ADP.
 - ✓ les cyclopentyl-triazolo-pyrimidines (cangrelor et Ticagrelor) : inhibiteurs réversibles du récepteur P2Y12 à l'ADP.
- ❖ **Les antagonistes des récepteurs Gp IIb/IIIa (abciximab et l'Eptifibatide)**

4. PHARMACOLOGIE DES ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES

4.1 Les inhibiteurs de cyclo-oxygénase 1 :

4.1.1 L'acide acétylsalicylique

Les formes disponibles sont : L'aspirine®, L'Aspégic® et le Kardégic®

Il s'agit d'un inhibiteur de la COX1. Cette inhibition au niveau des plaquettes entraîne une diminution de la production de thromboxane A2 (Fig2).

Il est actif contre l'agrégation engendrée par le collagène mais s'oppose surtout à la synthèse du thromboxane A₂ (puissant agent vasoconstricteur et agrégeant). À faible dose, l'aspirine inhibe la TxA₂ plaquettaire **sans empêcher la synthèse de PGI₂ endothéliale** (vasodilatatrice et anti-agrégante plaquettaire) (Fig 2).

C'est un **inhibiteur irréversible de la cyclo-oxygénase** (car la plaquette n'ayant pas de noyau, ne peut pas synthétiser de nouvelles molécules d'enzymes) ce qui conduit à une diminution de la production de thromboxane au niveau des plaquettes et de la prostacycline au niveau de l'endothélium (Fig 2).

L'effet se prolonge toute la durée de vie de la plaquette, soit environ 1 semaine à 10 jours après une seule administration de l'aspirine®.

La posologie d'aspirine conseillée en traitement préventif au long cours est de 50-100 mg/j. Les doses supérieures à 100 mg/j n'augmentent pas l'effet anti thrombotique mais augmentent les risques d'effets indésirables gastro-intestinaux.

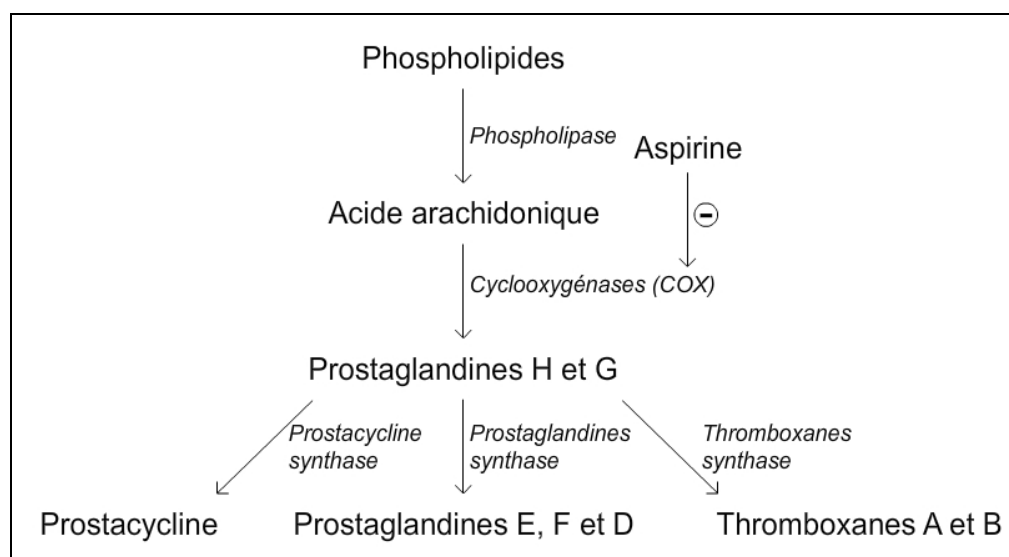


Figure 2 : Mécanisme d'action de l'aspirine

Seules les cellules endothéliales ayant un noyau peuvent régénérer la cyclo-oxygénase. L'utilisation d'une faible dose d'aspirine permettra de bloquer la cyclo-oxygénase des plaquettes sans bloquer complètement les capacités endothéliales.

Il allonge le temps de saignement de façon très variable selon les individus.

L'aspirine est indiquée en prévention des complications thrombotiques de l'athérosclérose sans perturber les mécanismes de l'hémostase.

L'aspirine a moins d'effets indésirables aux doses antiagrégants (faibles) mais potentialise

d'autres traitements anticoagulants.

Indications :

- Prévention **primaire** des infarctus du myocarde est recommandée :
 - ✓ Chez les tabagiques
 - ✓ Chez les hypertendus
 - ✓ En cas d'hypercholestérolémie.
- Prévention **secondaire** :
 - ✓ accidents ischémiques transitoires (en cas de lésions athéroscléreuses des vaisseaux)
 - ✓ Artériopathies oblitérantes du membre inférieur symptomatique
 - ✓ angor instable ou un infarctus (prévention des récurrences d'infarctus)
 - ✓ Phase aiguë du Syndrome Coronarien Aiguë (SCA) (par voie IV)

Les doses préconisées de l'Aspégic® sont comprises entre 75 mg et 325 mg/j.

Effets indésirables :

Même à faible dose, l'acide acétylsalicylique peut avoir des effets indésirables notamment digestifs. Il peut augmenter le risque de saignements. On peut assister rarement à des troubles du SNC (Bourdonnements d'oreille, sensation de baisse d'acuité auditive, Céphalées) et des réactions d'hypersensibilité

Interactions médicamenteuses

Association avec Héparines et AVK: Augmentation du risque hémorragique.

Association avec AINS : Augmentation du risque hémorragique

4.1.2 Le flurbiprofène (cebutid®) :

Cet anti-inflammatoire non-stéroïdien est utilisé pour son action anti-agrégant plaquettaire qui est réversible au bout de 24 heures. De ce fait on l'utilise à la place de l'aspirine en cas d'intervention chirurgicale programmée.

4.2 Les antagonistes du récepteur P2Y₁₂ à l'ADP :

L'ADP, à l'instar de la TxA₂, est sécrétée par les plaquettes et participe à l'activation de ces cellules afin qu'elles s'agrègent et forment un caillot (Fig 1). Les antagonistes du récepteur de l'ADP bloquent ce récepteur au niveau de la membrane cellulaire des plaquettes et inhibent ainsi l'activation plaquettaire. Ces antagonistes se divisent en deux catégories principales, soit les thiénopyridines et les cyclopentyl-triazolo-pyrimidines. On distingue alors :

- ✓ Les inhibiteurs irréversibles du récepteur P2Y₁₂ à l'ADP : les Thiénopyridines
- ✓ Les inhibiteurs réversibles du récepteur P2Y₁₂ à l'ADP : les cyclopentyl-triazolo-pyrimidines :

4.2.1. Thiénopyridines

Ce sont des inhibiteurs irréversibles du récepteur P2Y₁₂ à l'ADP.

Trois molécules sont disponibles : le clopidogrel (plavix®) et Ticlopidine (Ticlid®) et le Prasugrel (Efigent®).

Ce sont des antagonistes sélectifs du récepteur ADP plaquettaire (ADP P2Y₁₂). Ils agissent sur l'agrégation déclenchée par l'ADP et empêchent la fixation du fibrinogène aux plaquettes.

a. le Ticlopidine (Ticlid®) :

Il s'agit d'un inhibiteur irréversible du récepteur P2Y₁₂, un récepteur de l'ADP situé sur la membrane cellulaire des plaquettes.

C'est un médicament administré sous forme de prodrogue.

Il est indiqué dans des complications thrombotiques artérielles après un 1^{er} accident ischémique cérébral, les thromboses d'abord artérioveineux en hémodialyse, thrombose subaiguë sur stent. Il a été largement remplacé par la Clopidogrel (le deuxième remplaçant de ce groupe) à cause de ses effets indésirables graves tel que :

- ✓ Toxicité hématologique : thrombopénie, leucopénie
- ✓ Hémorragie digestive, oculaire ou cérébrales
- ✓ Troubles hépatiques, augmentation des transaminases voire hépatites qui conduisent à l'arrêt du traitement
- ✓ Réactions allergiques, troubles digestifs

b. Le clopidogrel (plavix®) :

Il s'agit d'une prodrogue activée par oxydation. L'action antiplaquettaire est médiée par un métabolite actif possédant un groupement thiol responsable d'un blocage irréversible par liaison covalente au récepteur P2Y₁₂. L'état d'équilibre est obtenu en 3 à 7 jours.

Les enzymes principalement impliquées dans cette biotransformation sont les cytochromes P450 3A4 et 3A5 (CYP3A4 et CYP3A5) et le cytochrome 2C19 (CYP2C19). La variation interindividuelle de l'activité métabolique de ces cytochromes, causée principalement par les polymorphismes génétiques et, en partie, par diverses interactions médicamenteuses, pourrait contribuer à l'importante variabilité inter-individuelle de l'effet inhibiteur sur les plaquettes du clopidogrel. Cette variabilité pourrait être à l'origine de la « résistance au clopidogrel » présente chez environ un tiers des patients.

Le Clopidogrel est plus actif que la ticlopidine et mieux toléré (la ticlopidine a des effets indésirables graves, notamment hépatiques et hématologiques). Ils remplacent la ticlopidine dans la prévention des accidents thrombotiques artériels (angioplastie, IDM

Indications

- prévention des événements liés à l'athérombose en cas d'AVC
- IDM ou syndrome coronarien aigu
- AOMI

Effets indésirables :

- ✓ Effets hématologiques : des thrombopénies sévères
- ✓ Troubles digestifs : douleurs abdominales, dyspepsie, diarrhée, nausées
- ✓ Anomalies cutanées et des phanères : rash, prurit...
- ✓ Troubles du SNC et périphérique (hallucinations, confusion, vertiges)
- ✓ Troubles hépato-biliaire

Interactions médicamenteuses :

- ✓ Inhibiteurs de la pompe à protons : Inhibition du CYP2C19 (Diminution possible de l'efficacité du clopidogrel)
- ✓ Inhibiteurs enzymatiques tel que : l'Atorvastatine, le chloramphénicol, le fluconazole, fluoxétine, fluvoxamine, le kétoconazole, la cimétidine: inhibition de la biotransformation du clopidogrel par le CYP3A4 et/ou le CYP2C19 et diminution de l'efficacité clinique du clopidogrel éfavirine, felbamate,

c. le Prasugrel (Efient®).

Il s'agit d'une pro-droge inactive in vitro. Sa structure chimique différente permet une conversion plus efficace vers ses métabolites actifs et avec une moindre dépendance au

cytochrome spécifique P-450. Son métabolisme est peu dépendant du CYP2C19*2, et donc sans interaction avec les IPP. Elle est rapidement convertie in vivo en un métabolite actif qui se lie de manière spécifique et irréversible au récepteur plaquettaire purinergique P2Y12. Elle a un caractère plus rapide, 10 fois plus important que le clopidogrel, et cent fois plus puissant que la ticlopidine en ce qui a trait à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire; et son début d'action serait beaucoup plus rapide que celui de ces deux molécules.

Il est indiqué pour :

- ✓ les patients de moins de 75 ans et de plus de 60 kg,
- ✓ sans ATCD d'AVC ou AIT
- ✓ SCA

4.2.2. les cyclopentyl-triazolo-pyrimidines :

Ils sont représentés par le Ticagrelor et le Cangrelor:

a. le Ticagrelor :

Il s'agit d'inhibiteur réversible du récepteur P2Y12. Un avantage de cette réversibilité est une flexibilité plus grande si le patient requiert une chirurgie d'urgence. En effet, la demi-vie du ticagrelor est de 7 à 8 heures; il est donc possible de procéder à une chirurgie à partir de 48 heures après la dernière dose, en comparaison avec cinq à sept jours pour le clopidogrel et le prasugrel. D'autres avantages du ticagrelor incluent son début d'action rapide et le fait que cet agent n'a pas besoin d'être métabolisé pour être actif, contrairement au prasugrel et au clopidogrel.

b. le Cangrelor :

Il s'agit d'un inhibiteur réversible du récepteur P2Y12, utilisé par voie intraveineuse. Sa demi vie est courte, de l'ordre de 2.6-3.3 min

4.2.3 Le dipyridamole (PERSANTINE®) :

Préconisé initialement comme coronarodilatateur, il inhibe l'agrégation primaire par augmentation du taux d'A.M.P. cyclique. Utilisé per os à la dose de 75 mg trois fois par jour dans des essais cliniques, il ne montre pas de résultats plus concluants que ceux de l'aspirine, dans la protection contre les phénomènes thrombo-emboliques.

Les effets indésirables sont surtout à type de céphalées, vertiges (effet vasodilatateur), et des troubles digestifs.

4.3 Inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa du fibrinogène

Le récepteur GpIIb/IIIa au niveau de la membrane cellulaire des plaquettes activées se lie au fibrinogène et au vWF pour former la voie de signalisation finale commune de l'agrégation plaquettaire et de la formation du caillot. Les antagonistes du GpIIb/IIIa sont une classe hétérogène formée de l'abciximab et l'éptifibatide.

▪ **Abciximab : REOPRO®** : anticorps monoclonal inhibant récepteur GP IIb/IIIa empêchant fixation du fibrinogène sur les plaquettes,

▪ **Eptifibatide : INTÉGRILIN®** : heptapeptide cyclique synthétique, inhibiteur du récepteur GP IIb/IIIa

Ils sont utilisés par voie intraveineuse

Indications: ils sont indiqués dans les suites immédiates d'angioplasties coronaires (à haut risque) (REOPRO®) en association avec l'héparine standard et l'aspirine.

Effets indésirables :

L'effet indésirable important de ces agents est la thrombocytopénie

Contres indications :

- ✓ antécédent AVC dans les 2 années précédentes,
- ✓ chirurgie ou traumatisme intracrânien ou intrarachidien datant de moins de 2 mois,
- ✓ tumeur, malformation ou anévrisme artério-veineux intracrâniens,
- ✓ HTA sévère, non contrôlée,
- ✓ rétinopathie hypertensive et diabétique,
- ✓ vascularite, thrombopénie préexistante.

Conclusion :

Les antiplaquettaires représentent une classe thérapeutique hétérogène importante dans la prévention et le traitement des maladies cardiovasculaires. Malgré les bénéfices cliniques observés avec l'AAS et le clopidogrel, une proportion importante de patients subit une récurrence d'événements athérothrombotiques. Ces connaissances doivent maintenant permettre d'améliorer la prise en charge des patients les plus à risque, et notamment ceux ayant déjà présenté un accident thrombotique sous traitement.

Auto-évaluation formative:

Les antiagrégants plaquettaires :

- a. vont agir au cours de l'hémostase secondaire
- b. inhibent l'activation et l'agrégation plaquettaire
- c. sont indiqués dans la prévention secondaire des complications thromboemboliques veineuses
- d. sont utilisés pour limiter les complications thromboemboliques de l'athérosclérose
- e. L'aspirine® (acide acétylsalicylique) inhibe de façon réversible la cyclo-oxygénase (COX1)

Réponse : b, d

l'Acide acétylsalicylique (ASPIRINE®) est un antiagrégant plaquettaire à faible dose :

- a. peut être à l'origine d'effets indésirables digestifs
- b. peut être à l'origine de bourdonnements d'oreille
- c. est un pro médicament
- d. Inhibe la synthèse du TXA₂
- e. inhibe de façon réversible la cyclo-oxygénase

Réponse : a, b, d

LES ANTICOAGULANTS

A. LES HEPARINES ET AUTRES ANTICOAGULANTS INJECTABLES

OBJECTIFS EDUCATIONNELS :

1. citer les différentes classes des anticoagulants injectables
2. préciser le mécanisme d'action des héparines et des autres anticoagulants injectables.
3. préciser les indications des héparines et des autres anticoagulants injectables.
4. préciser les contre-indications des héparines et des autres anticoagulants injectables.
5. préciser les complications du traitement par héparines.
6. expliquer les modalités de surveillance des héparines.

I/ INTRODUCTION :

les médicaments inhibant l'activité des facteurs de la coagulation par voie injectable ont un effet anticoagulant immédiat et sont donc utilisables dans toutes les situations à risque thrombotique aigu.

on distingue essentiellement 2 classes de médicaments anticoagulants injectables :

- les inhibiteurs dont le mécanisme d'action dépend de l'antithrombine : héparines non fractionnées (hnf), héparines bas poids moléculaire (hbpm), la danaparoïde et le fondaparinux.
- les inhibiteurs directs de la thrombine ou facteur iia : dérivés de l'hirudine.

II/ SPECIALITES :

❖ Héparine non fractionnée (HNF) :

héparine sodique (heparine®) : pour administration par voie intra-veineuse (iv) ou sous-cutanée (sc)

calciparine : administration exclusive par voie (sc)

❖ Héparine de bas poids moléculaire (HBPM) :

daltéparine (fragmine®)

nadroparine (fraxiparine®, fraxodi®)

enoxaparine (lovenox®)

tinzaparine (innohep®)

❖ Pentasaccharide : Fondaparinux (arixtra®)

❖ **Héparinoïdes** : Danaparoïde (orgaran®)

❖ **Dérivés de l'hirudine** :

Lépirudine (Refludan®) - Désirudine (Revasc®)

III/ ACTIVITE ANTICOAGULANTE :

les héparines et dérivés (danaparoïde, fondaparinux) rendent le sang moins coagulable en bloquant indirectement les facteurs de coagulation (le facteur xa et/ou le facteur iia) par activation de l'anti-thrombine iii (at). le mécanisme d'action anticoagulant de l'héparine et ses dérivés dépend de la nature du mélange des chaînes polysaccharidiques. l'hnf, principalement extraite de la muqueuse intestinale de porc, est un mélange complexe de mucopolysaccharides sulfatés. la masse moléculaire des molécules constituant l'hnf varie entre 3000 et 30000 da.

▪ Héparine non fractionnée :

en fonction de la longueur de la chaîne polysaccharidique l'action de l'hnf se portera sur une inhibition de l'activité du facteur x activé (anti-xa) ou sur une inhibition de la thrombine (anti-iia). en effet, la fixation de ces polysaccharides à l'antithrombine se fait par un pentasaccharide spécifique :

- pour les chaînes comportant moins de 18 sucres (< 5400 da), la fixation à l'at ne permet qu'une activité anti-xa.
- pour les chaînes de plus de 18 sucres, il existe une fixation sur l'at mais également sur la thrombine (iia), ce qui leur confère une activité anti-xa et anti-iia.

ainsi, l'hnf, possède un rapport d'activité anti-xa/anti-iia de l'ordre de 1

▪ Héparines de bas poids moléculaire :

les hbpm, obtenues par dépolymérisation de l'hnf comprennent 2 à 4 fois plus de chaînes courtes que de chaînes longues et possèdent donc un rapport d'activité anti-xa/anti-iia > 1,5 (2 et 4)

▪ Danaparoïde :

le danaparoïde est un héparinoïde d'origine animale. il est essentiellement composé de chaînes courtes et possède un rapport d'activité anti-xa/anti-iia >20.

▪ Fondaparinux :

le fondaparinux est un produit de synthèse correspondant au pentasaccharide spécifique de fixation à l'at qui ne peut se fixer au facteur iia. il a donc une activité anti-facteur xa exclusive.

Les dérivés de l'hirudine inhibent de façon directe la thrombine (facteur Ila).

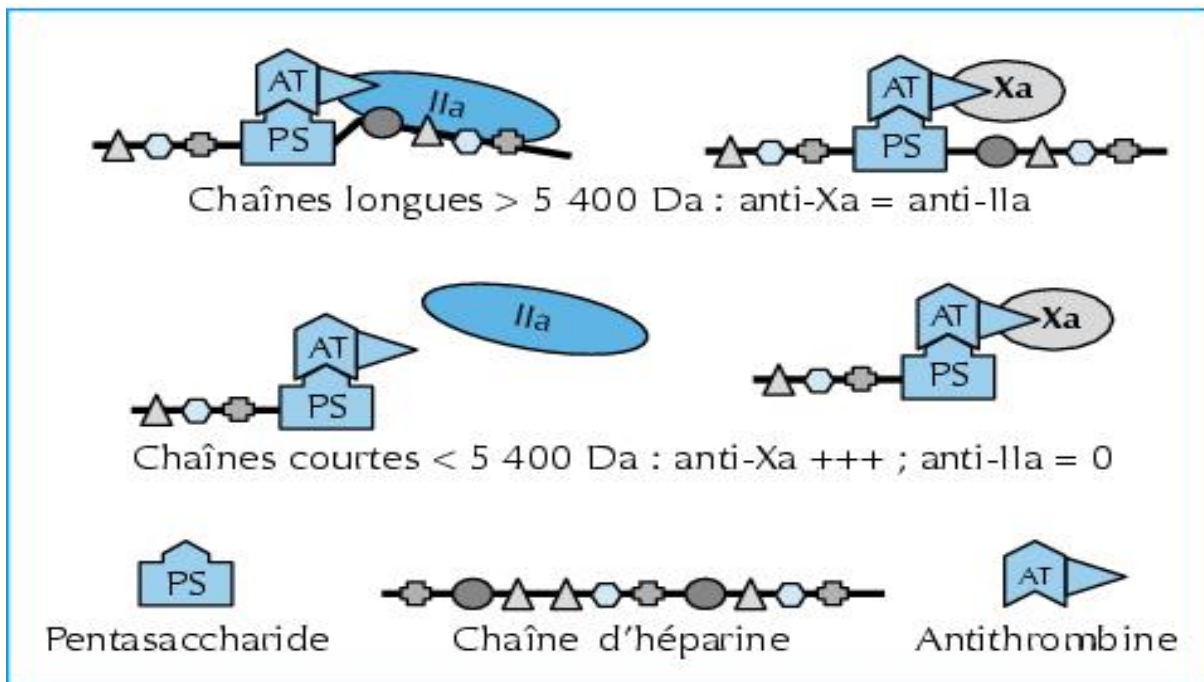


figure 1 : Mécanisme d'action des héparines en fonction de leur poids moléculaire.

IV PHARMACOCINETIQUE :

- **Héparine non fractionnée ou héparine standard :**

il se lie à l'at et multiplie par 1000 ses capacités inhibitrices. la résorption et l'élimination sont influencées par le pm et donc variables d'où la nécessité d'une surveillance régulière. l'élimination est rénale et la demi-vie plasmatique (dose dépendante) est de l'ordre de 90 minutes.

- **Héparines de bas poids moléculaire :**

Ils sont administrés exclusivement par voie sous cutanée avec une excellente biodisponibilité. L'élimination est rénale avec une demi-vie d'élimination longue : nécessité d'une surveillance accrue de l'insuffisant rénal et du sujet âgé.

- **Fondaparinux sodique (arixtra®):**

le fondaparinux est un pentasaccharide synthétique qui se lie à l'at avec une capacité inhibitrice plus puissante. la demi-vie est longue (18h) : très efficace en une prise quotidienne en injections sous cutanées. l'excrétion est rénale sous forme inchangée (contre-indication absolue si la clairance de la créatinine est < 20 ml/min). il existe pour cette molécules 4 dosages : 2,5 ; 5 ; 7,5 et 10 mg.

- **Danaparoïde :**

Le danaparoïde a une excellente biodisponibilité. sa demi-vie d'élimination est longue. il est éliminé exclusivement par voie rénale sous forme inchangée (contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale).

tableau 1 : pharmacocinétique des héparines et apparentés.

molécule	voie d'administration	biodisponibilité	élimination	demi-vie
HNF	sc ou iv	30%	cellule endothéliale et rénale	1,5 h
HBPM	sc	90%	rénale	3-6 h
Fondaparinux	sc	100%	rénale	17-21 h
Danaparoïde	sc ou iv	100%	rénale	25 h
Huridine	iv	100%	endo-vasculaire	30 minutes

V/ INDICATIONS ET MODE D'UTILISATION :

1. HBPM :

a. Prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV):

la prophylaxie repose sur l'utilisation des hbpm par voie sous cutanée à dose adaptée au risque thromboembolique. le traitement sera maintenu jusqu'à la reprise de la marche normale.

- ❖ **Lorsque le risquethromboembolique est élevé** (chirurgie orthopédique des mi, chirurgie pelvienne, chirurgie cancérologique lourde ou une chirurgie avec un antécédent de maladie thromboemboliqueou un facteur de risque), les spécialités suivantes sont recommandées : fraxiparine® 0,6 ml/j, lovenox® 40 mg/j, fragmine® 5 000 u/j et innohep® : 4 500 u/j.
- ❖ **lorsque le risque thromboembolique est modéré** (autres chirurgies, infarctus du myocarde à la phase aiguë, accident vasculaire cérébral à la phase plégique, insuffisance cardiaque décompensée et alitement pour une cause médicale avec un antécédent de maladie thromboembolique ou un facteur de risque), les spécialités suivantes sont recommandées : fraxiparine® 0,3 ml/j, lovenox® 20 mg/j, fragmine ® 2 500 ui/j, innohep® 2 500 u/j.

- ❖ **Lorsque le risque thromboembolique est faible** (alitement en médecine sans antécédents de maladie thromboembolique ou de facteurs de risque), il n'y pas d'indication à une prophylaxie médicamenteuse. une contention élastique et une mobilisation des membres inférieurs sont suffisantes.

b. Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) :

- ❖ **HBPM en 1 injection par jour :**

- innohep® 175 u/kg/ 24 h
- fraxodi® 175 u/kg/ 24h

- ❖ **HBPM en 2 injections par jour :**

- lovenox® 100 u (1mg)/kg/12 h
- fragmine® 100 u/kg/12 h
- fraxiparine® 85 u/kg/12h

c. Embolies pulmonaires :

l'innohep® est aussi indiqué dans le traitement d'une embolie pulmonaire à dose curative.

d. Traitement de l'angor instable :

le lovenox® est aussi indiqué dans le traitement de l'angor instable à dose curative.

2. Héparine non fractionnée ou héparine standard :

L'HNF est indiquée dans le traitement :

- des thromboses veineuses profondes (tvp),
- des embolies pulmonaires,
- de l'angor instable,
- des obstructions artérielles aiguës
- et dans la prophylaxie des embolies d'origine cardiaque en cas de fibrillation auriculaire.

- ❖ **doses utilisées :**

La dose efficace moyenne est de 500 u/kg/j :

- ❖ Calciparine® en 2 ou 3 injections sc par jour sans dépasser 0,6 ml par injection (risque d'hématome au point d'injection).
ex : 0,6 ml /12 heures ou 0,4ml /8heures.

- ❖ Héparine à la pousse seringue électrique (PSE) :

La dose est en unités/24 heures (administration continue).

3. Fondaparinux sodique (Arixtra®):

Le fondaparinux est indiqué dans :

- ❖ La prophylaxie de la MTEV après une chirurgie orthopédique :

une injection unique de 2,5 mg (sc) /j (AMM 2000),

- ❖ le traitement curatif des TVP aiguës et des embolies pulmonaires aiguës en une injection sc /j (amm 2005),
- ❖ le traitement du syndrome coronaire aigu : traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde avec ou sans sus décalage de segment st (AMM 2007).

4. Danaparoïde :

Le danaparoïde possède une AMM dans 3 indications :

- ❖ Traitement prophylactique de la MTEV en chirurgie orthopédique et oncologique
- ❖ Traitement prophylactique de la MTEV chez des patients ayant une TIH en phase aiguë ou ayant des antécédents de TIH
- ❖ Traitement curatif de la MTEV chez des patients ayant une TIH en phase aiguë ou ayant des antécédents de TIH

Mais vu son coût important, l'utilisation du danaparoïde est limitée à la prise en charge de la MTEV lors d'une TIH ou en cas d'antécédents de TIH.

5. Hurdine :

Les huridines sont indiqués dans :

- la prévention de la MTEV en chirurgie orthopédique
- la prise en charge des TIH en phase aiguë de la MTEV.

VI/ CONTRE-INDICATIONS :

1. Contre-indications communes :

➤ Contre-indications absolues:

- post-chirurgie à risque (ex: neurochirurgie)
- saignement en cours
- ulcère gastro-duodénal non cicatrisé
- anomalies de la coagulation à risque hémorragique (hémophilie, déficit en facteur xiii ...)
- hta maligne
- insuffisance hépatique et rénale sévères pour les hirudines
- insuffisance rénale sévère pour le danaparoïde et le fondaparinux.

➤ Contre-indications relatives :

- accidents vasculaires cérébraux récents
- insuffisance hépatique et rénale sévères
- impossibilité de surveillance clinique et/ou biologique

- en présence d'un risque de chute (personnes âgées +++)

2. Contre-indications de l'HBPM :

➤ En curative :

- contre-indications absolues: si clairance de la créatinine <30ml/mn
- contre-indications relatives: si insuffisance rénale légère à modérée

➤ En préventive : contre-indications relatives :

- si clairance de la créatinine <30ml/mn
- si association avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les sujets de plus de 65 ans.

VII COMPLICATIONS DU TRAITEMENT HEPARINIQUE :

1. Hémorragies avec ou sans surdosage :

Les hémorragies sont plus fréquentes en cas de fortes doses. Elles sont le plus souvent associées à un surdosage (sujet âgé ou insuffisant rénal) ou facilitées par une lésion sous-jacente (ulcère, tumeur...). Elles peuvent être sévères d'où l'intérêt de l'utilisation du sulfate de protamine : antagoniste des héparines (si HNF ou HBPM).

❖ Sulfate de protamine :

C'est une molécule qui antagonise l'héparine. La protamine est efficace en 15 à 20 minutes.

❖ Conduite à tenir en cas de surdosage :

En cas d'hémorragie active, il est recommandé d'utiliser la protamine® IV (dose pour dose).

En l'absence d'hémorragie, vérifier avant tout l'absence d'une erreur d'administration ou dans la réalisation du temps de céphaline activé (TCA). La conduite diffère selon la voie d'administration :

✓ Héparine au PSE :

TCA > 150 : arrêt du pse pendant quelques heures et reprise à plus faible dose

TCA 90 -150 : diminution de la dose.

✓ Voie sous-cutanée (s/c) (Calciparine® ou HBPM) :

diminuer la dose de l'injection suivante.

2. Thrombopénies induites par l'héparine (TIH):

Les TIH représentent l'effet indésirable le plus important de cette classe de médicaments, potentiellement grave, voire fatal. Il existe deux types de TIH différenciées selon leur délai d'apparition et les mécanismes mis en jeu : l'une précoce, bénigne (de type I), d'origine non immune, régresse malgré la poursuite du traitement par héparine, l'autre, immuno-

allergique (de type II), potentiellement grave, est d'apparition plus tardive (entre le 5ème et le 21ème jour de traitement). La TIH de type II est une complication grave du traitement héparinique. Le taux des plaquettes est inférieur à 100 000 /ml avec une baisse > 50 % du taux de base sur deux prélèvements consécutifs à 24 heures d'intervalle. Il s'agit d'une réaction immune induite contre le facteur 4 plaquettaire avec activation plaquettaire et agrégation. Elle peut être à l'origine de manifestations thrombotiques artérielles ou veineuses sous forme d'embolies pulmonaires. La confirmation biologique du diagnostic fait appel au dosage des anticorps anti-facteur 4 plaquettaire. Cependant, l'arrêt de l'héparine est impératif sans attendre les résultats des tests biologiques.

Le risque de réaction croisée entre HBPM et HNF est important : récurrence de TIH de type II dans 80%.

Le fondaparinux, le danaparouïde et les hirudines sont de petite taille et n'interagissent pas avec le facteur 4 plaquettaire : n'engendrent pas donc de TIH de type II.

Les antivitamines K sont à éviter dans l'immédiat devant une TIH car ils majorent initialement le risque thrombotique. On peut introduire ces médicaments si le taux des plaquettes est supérieur à 100.

3. Réactions cutanées :

il s'agit de réactions cutanées au point d'injection, elles peuvent être liées au principe actif ou à l'excipient d'où l'intérêt du changement de molécules. Des réactions urticariennes ont été aussi rapportées.

4. Ostéoporose :

C'est une complication établie lors des traitements au long cours. Elles sont parfois associées à des tassements vertébraux. Le mécanisme est mal connu, il peut être lié à une stimulation de la résorption osseuse.

Le risque est identique pour HNF et HBPM à doses égales. Il est prévenu par un traitement héparinique de courte durée ou éventuellement une substitution vitamino-calcique notamment pendant la grossesse.

viii/ interactions médicamenteuses :

- ❖ **D'ordre synergique** : par la potentialisation de l'effet de l'héparine engendrant un risque hémorragique (antiagrégants plaquettaires, AINS, AVK ...)

- ❖ **Incompatibilités médicamenteuses** : une interaction physico chimique se produit si association de l'héparine dans un même flacon de perfusion avec :

- les antibiotiques,

- les psychotropes,
- les glucocorticoïdes,
- les antalgiques morphiniques.

IX/ SURVEILLANCE :

l'instauration d'un traitement anticoagulant injectable nécessite un bilan pré-thérapeutique comportant :

- une numération de formule sanguine (NFS)
- un bilan d'hémostase (taux de prothrombine (TP), TCA, fibrinogène)
- un calcul de la clairance de la créatinine (selon la formule de Cockcroft ou MDRD)
- un bilan hépatique.

1. Surveillance de HNF :

la surveillance biologique comporte des dosages de tca, une héparinémie et une numération de plaquettes.

a. TCA :

la surveillance de l'efficacité se fait par le dosage du tca qui doit être de 2 à 3 fois le témoin. ce dosage est effectué après la deuxième injection de calciparine® (à " mi-temps " entre 2 injections) ou 6 heures après la mise en route de la PSE à héparine ou de toute modification de la posologie (atteinte du plateau à la 6^{ème} heure). Elle doit être au minimum quotidien.

b. Héparinémie :

L'héparinémie doit être comprise entre 0.2 et 0.6 ui/ml.

c. Surveillance des plaquettes :

Ce traitement nécessite aussi une surveillance du taux de plaquettes (à contrôler 2 fois par semaine). La surveillance devient hebdomadaire si le traitement est poursuivi.

2. Surveillance de HBPM :

❖ En préventif :

L'utilisation d'une HBPM à visée préventive nécessite une surveillance des plaquettes (2 fois par semaine pendant 3 semaines, puis une fois par semaine). La surveillance biologique de l'activité anti-Xa n'est pas nécessaire.

❖ En curatif :

Une surveillance de l'activité anti-Xa est conseillée après un délai de 3 à 4 heures après la deuxième injection pour les HBPM en deux injections quotidiennes. Ce délai serait 4 à 6h après l'injection pour les HBPM en mono-injection. la surveillance de l'activité anti-Xa

est indispensable chez l'insuffisant rénal (cl créatinine < 60ml/mn), chez le sujet âgé de plus de 75 ans et en cas de saignement.

La surveillance du taux de plaquettes est bihebdomadaire.

X/ CONCLUSION :

Les héparines est une classe médicamenteuse ayant des complications parfois sévères, qui nécessitent alors de bien poser l'indication et de rechercher les contre-indications avant leur instauration. L'insuffisance rénale sévère est une contre-indication pour l'ensemble des médicaments en dehors de L'HNF et des HBPM à doses prophylactiques. Ce traitement nécessite une surveillance régulière. L'héparinoïde et les dérivés de l'hirudine gardent leur place en cas de TIH.

Auto-évaluation formative :

La TIH de type 2 :

- a. elle apparaît le plus souvent entre le 5ème et le 8ème jour après le début du traitement par héparine
- b. on constate généralement une chute de plaquettes de plus de 90% de la valeur basale
- c. elle peut apparaître avec hnf, hbpm
- d. son mécanisme d'action fait intervenir des ac anti cd32
- e. elle peut engendrer un syndrome hémorragique sévère

Réponse : a, c, e

L'HBPM :

- a. est obtenu par dépolymérisation de l'héparine non fractionné (hnf)
- b. est contre indiqué en cas de clairance de la créatinine < 30ml/mn
- c. est utilisé exclusivement par voie sous cutanée
- d. son élimination est rénale
- e. a plus d'activité anti iia

Réponse : a, b, c, d

B. LES ANTICOAGULANTS ORAUX

OBJECTIFS EDUCATIONNELS :

1. Reconnaître les différentes classes des antivitamines K (AVK)
2. Décrire le mécanisme d'action des AVK
3. Reconnaître les particularités pharmacocinétiques des AVK en déduisant les interactions médicamenteuses possibles
4. Enumérer les effets indésirables des AVK
5. Citer les indications et les contre- indications des AVK
6. Préciser les modalités de surveillance de traitement par AVK
7. Reconnaître les nouveaux anticoagulants oraux
8. Décrire le mécanisme d'action des AVK
9. Préciser les avantages et les inconvénients des nouveaux anticoagulants oraux

I. LES ANTIVITAMINES K

1. Introduction :

Depuis 1941, les AVK sont considérés les anticoagulants de référence. Ils ont trouvé leur place dans le traitement au long cours des maladies thromboemboliques. Bien que très efficaces, ils sont en tête de l'iatrogénie médicamenteuse à cause du risque hémorragique qu'ils représentent. Ainsi, ils posent un problème de santé publique mondiale.

2. Classification des AVK :

Les AVK ont une structure chimique proche du vit K. Ce sont des dérivés de la coumarine et de l'indanedione (Tableau 1).

La warfarine reste la molécule la plus utilisée dans le monde. En Tunisie, l'acénocoumarol (Sintrom*) est la seule molécule disponible et utilisée.

Tableau 1 :Classification des AVK

Famille pharmacologique	Molécule	Dosage par comprimé
Coumarinique	Acénocoumarol (Sintrom* ou mini sintrom)	1 ou 4 mg
	Warfarine (Coumadine)	2 ou 5 mg
Indanedione	Fluindione (Préviscan*)	20 mg

3. Pharmacodynamie :

3.1 Rappel physiologique :

La coagulation est une cascade de réactions enzymatiques aboutissant à la formation de fibrine. L'enzyme central permettant de transformer le fibrinogène en fibrine est la thrombine.

La voie intrinsèque : voie endogène, tous les éléments de la coagulation sont présents dans le plasma

La voie extrinsèque : voie exogène, nécessite la présence d'éléments tissulaires (thromboplastine tissulaire)

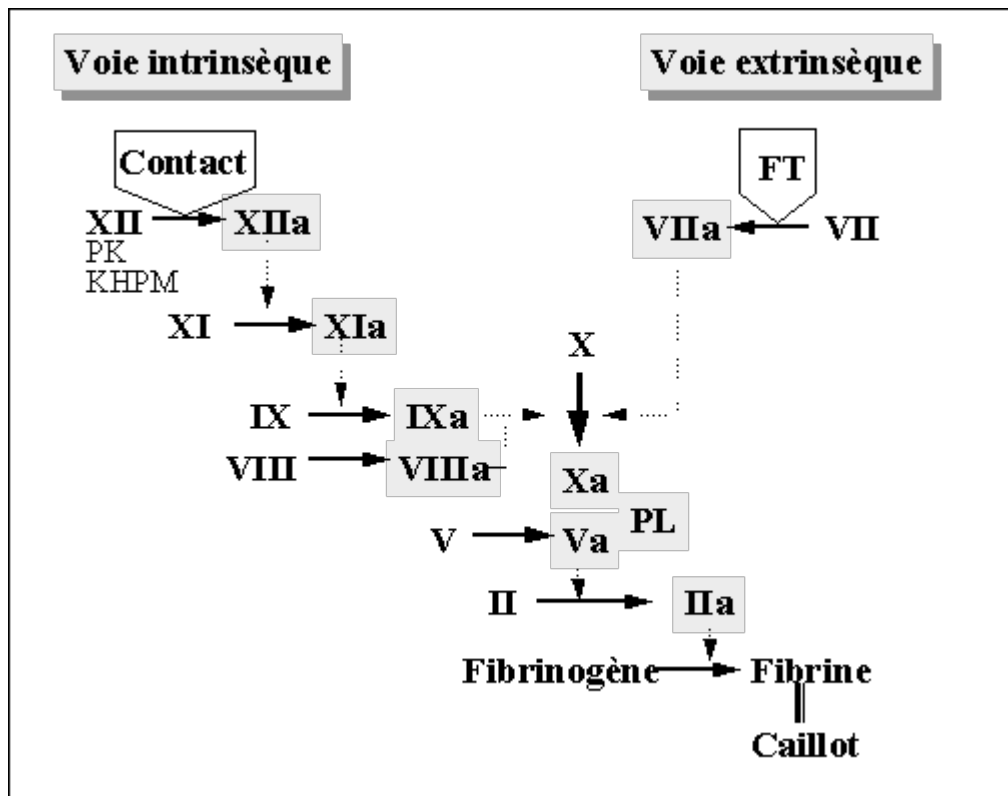


Figure 1 : physiologie de la coagulation

3.2 Mécanisme d'action des AVK :

Les facteurs de coagulations vit K dépendants (II, VII, IX, X) (PPBS) sont synthétisés par le foie sous forme inactive. Ils sont carboxylés dans une réaction qui est liée à l'oxydation de la forme réduite de la vitamine K. La Warfarine agit en bloquant le recyclage interne de la vitamine K oxydée à la forme réduite. Ainsi, en présence d'AVK la forme oxydée de la vitamine K s'accumule et la forme réduite (la forme active) est diminuée.

Les AVK ont une structure chimique proche du vit K. Ils entrent en compétition au niveau des sites d'activation enzymatique de l'époxyde réductase. En l'absence de cette γ -carboxylation, les précurseurs des facteurs PPBS vont être sécrétés par les hépatocytes sous forme inactives. Les AVK inhibent l'enzyme et bloquent le cycle du vit K et le gamma carboxylation qui permet l'activation des facteurs de coagulations.

Par conséquent, on aura une diminution de la carboxylation de la prothrombine empêchant ainsi la synthèse des facteurs vitamine K dépendants.

Après administration des AVK, l'effet sera en fonction de la demi-vie des facteurs de la coagulation. Les AVK diminuent successivement le taux de VII (1/2 vie 4 à 6h)

puis le IX puis le X et enfin la prothrombine II (1/2 vie 60 à 100h), ce qui explique le délai d'action des AVK.

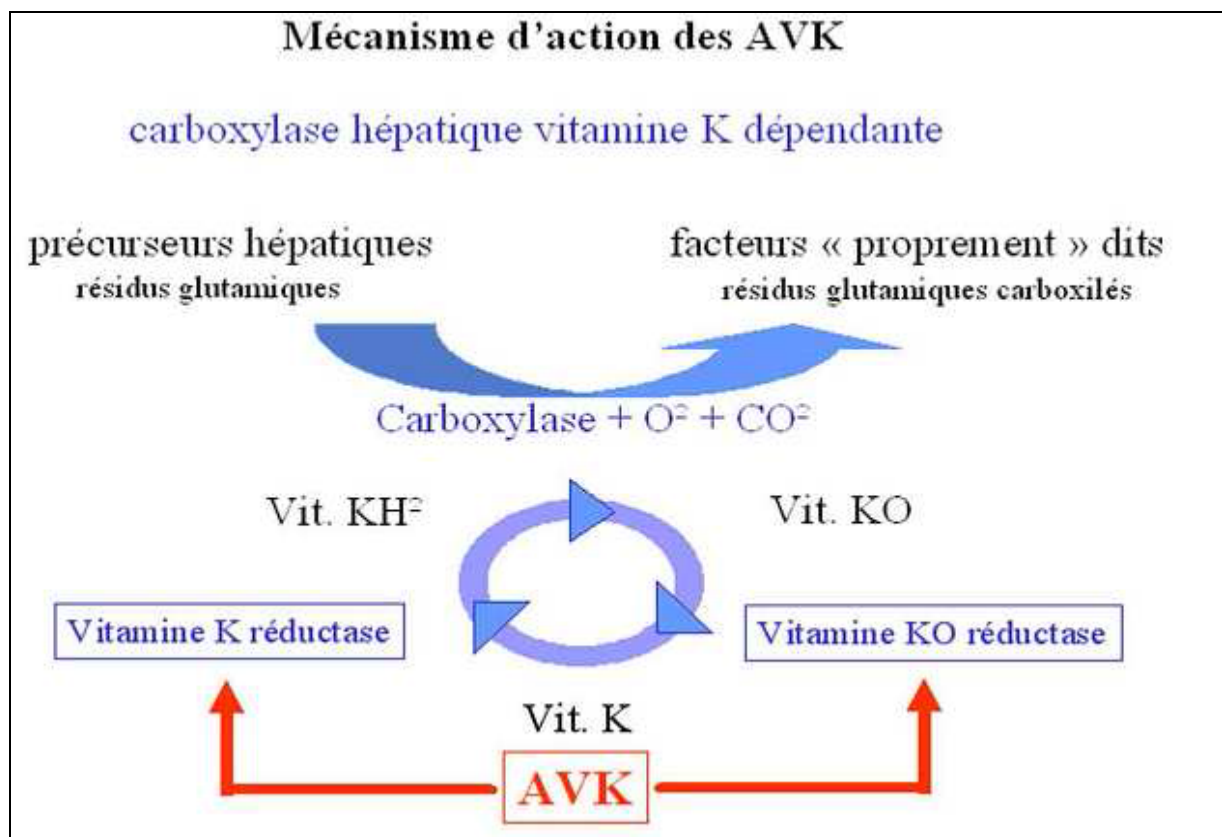


Figure 2 : mécanisme d'action des AVK

4. Pharmacocinétique

4.1 Résorption :

L'absorption digestive presque totale au niveau de l'estomac et du jéjunum en 3 à 6 heures. Le coefficient de biodisponibilité est de l'ordre de 75 %

4.2 Diffusion :

Le volume de distribution est faible. Ce volume est limité par la forte fixation protéique (environ 97 %). Cette forte liaison aux protéines plasmatiques est source d'interaction médicamenteuse.

4.3 Métabolisme :

Les AVK sont essentiellement métabolisés par l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P450, pour laquelle des polymorphismes génétiques ont été décrits. Ainsi, il existe une grande variabilité du traitement AVK entre les patients.

Les AVK ont un passage transplacentaire (risque tératogène) et un passage dans le lait maternel

4.4 Elimination :

La demi-vie des AVK varient selon la molécule utilisée de 8 à 45 h.

Les AVK peuvent être réabsorbées par un cycle entéro-hépatique, puis excrétées par les urines.

L'acénocoumarol est excrété sous forme inchangée dans les urines.

Tableau 2 : Demi-vie des AVK

	1/2 vie heures	Durée d'action heures	Dose/ cp mg
Demi-vie courte			
SINTROM	10	24-48	4 (quadrisécable)
MINI-SINTROM (acénocoumarol)			1 (nonsécable)
Demi-vie longue			
PREVISCAN (fluindione)	30	72	20 (quadrisécable)
COUMADINE (warfarine)	35-45	96-120	2 ou 5 (bisécable)

5. Indications des AVK:

5.1 En curatif

Traitement des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires en relais à l'héparinothérapie.

Pas plus de 3 à 6 mois de traitement

5.2 En préventif

Au long cours, voire à vie :

- ✓ Prévention primaire et secondaire des accidents thrombo-emboliques.
- ✓ Cardiopathies : (Prévention des embolies systémiques) :
 - Fibrillation auriculaire
 - Infarctus aigu du myocarde
 - Cardiopathies valvulaires

5.3 Posologie

- ✓ Prise unique le soir à heure fixe (Sintrom 1 à 2 prises par jour).
- ✓ Ne jamais donner de dose de charge.
- ✓ Ne pas essayer de rattraper un oubli en doublant la dose le lendemain.
- ✓ Dose initiale faible surtout chez les patients âgés > 80ans (commencer par la moitié de la dose)
- ✓ Posologie strictement individuelle
- ✓ Ajustement des doses par palier

Variation de l'effet et donc de la dose en fonction de:

- ✓ Variation de l'apport en vit K
- ✓ L'ingestion d'aliments riches en vit K (les choux-fleurs, les haricots verts, les épinards, le foie..)
- ✓ Variation de l'absorption des vitK: maladie affectant le système hépato-biliaire
- ✓ Synthèse de l'albumine et des facteurs de coagulation
- ✓ Hyper ou hypothyroïdie : modification du métabolisme
- ✓ Variation du CYP 2c9 +++

La dose des anticoagulants oraux doit être ajustée individuellement et surveillée très régulièrement

6. Contre-Indication des AVK :

- ✓ Le premier trimestre (risque tératogène: SNC, ectopie Testiculaire) et le dernier mois de grossesse (risque hémorragique)

- ✓ Allaitement (reste possible avec warfarine, Sintrom)
- ✓ Saignement actif ou lésion susceptible de saigner
- ✓ Insuffisance rénale (Cl < 20 ml/mn)
- ✓ Insuffisance hépatique sévère.
- ✓ Hypersensibilité au produit ou à un excipient. Ex: gluten et fluindione
- ✓ Maladies hémorragiques
- ✓ Hypertension artérielle maligne
- ✓ Lésions digestives récentes ou en évolution (ulcères).
- ✓ AVC récent.

7. Interactions médicamenteuses

7.1 Interactions pharmacodynamiques :

Les médicaments qui potentialisent l'action des AVK et augmentent le risque hémorragique :

- ✓ Les antibiotiques : Ils détruisent la flore intestinale et entravent donc la synthèse de la vitamine K (risque d'hémorragie).
 - Tétracycline
 - Pénicilline
 - Céphalosporine
 - Chloramphénicol
- ✓ La cholestyramine diminue l'absorption de la vit K (qui se fait par les sels biliaires)
- ✓ Huile de paraffine et les laxatifs augmentent le transit et diminuent la résorption de vit K
- ✓ Association avec un antiagrégant plaquettaire
- ✓ Association avec un AINS

7.2 Interactions pharmacocinétiques :

a. Au niveau de la liaison à l'albumine :

Tous ces médicaments sont fortement liés à l'albumine, ils entraînent une défixation protéique des AVK et augmentent ainsi leur forme libre avec risque hémorragique :

- ✓ Les salicylates
- ✓ Les sulfamides hypoglycémiants
- ✓ Les sulfamides antibactériens
- ✓ Le clofibrate
- ✓ Les AINS

b. Au niveau de la liaison aux récepteurs hépatiques :

- ✓ La triméthoprim-sulfaméthoxazole
- ✓ La quinidine
- ✓ Le clofibrate
- ✓ La D-thyroxine

Tous ces médicaments facilitent la fixation hépatique des AVK et augmentent l'hypocoagulabilité.

c. Au niveau du métabolisme hépatique :

- ✓ L'association avec des inhibiteurs enzymatiques (chloramphénicol, la cimétidine, l'allopurinol..) augmente la demi vie et l'effet des AVK
- ✓ L'association avec des inducteurs enzymatiques (les barbituriques, la rifampicine, la carbamazépine..) diminue la demi vie et l'effet des AVK

8. AVK et Alimentation

Vitamine K et aliments : pour 100 g de :

- ✓ Salade verte, choux, brocolis, épinards : 40 à 100 µg de vit K
- ✓ Petits pois, carottes, huile de soja : 5 à 40 µg de vit K
- ✓ Tous les autres : < 5 µg

Il faut connaître que 100 µg vitamine K (4 jours) entraînent une réduction de l'INR de 0,2 !!!

9. Les effets indésirables des AVK :

9.1 Les complications non hémorragiques :

- ✓ Nécroses cutanées
- ✓ Intolérance gastrique (surtout avec les coumarines)
- ✓ Accidents allergiques (surtout avec les indanediones)

9.2 Les complications hémorragiques

- ✓ Hémorragies digestives
- ✓ Hématuries+++
- ✓ Hémorragies oculaires surtout chez les hypertendus et diabétiques
- ✓ Hématome Intra-cranien: mortel dans la moitié des cas

Le risque et la gravité de l'hémorragie augmente avec l'âge.

9.2.1 Les facteurs favorisant l'hémorragie :

- ✓ **Facteurs liés au patient :**
 - L'âge
 - Antécédents de saignements gastro-intestinaux
 - Les comorbidités (Insuffisance rénale, cardiopathie évoluée, HTA, cancer...)
- ✓ **Facteurs liés au traitement**
 - Le premier mois de traitement est une période à haut risque
 - La forte dose initiale
 - Le surdosage biologique
 - La longue durée de traitement

9.2.2 Comment évaluer le risque hémorragique ?

Calculer le score HASBLED.

Si HASBLED >3 : haut risque hémorragique, il faut :

- ✓ Surveiller l'INR plus strictement
- ✓ Corriger tous les FDR d'hémorragie
- ✓ Préférer les nouveaux ACO : meilleure efficacité et meilleure sécurité

Tableau 3 : Score HASBLED

Lettres	Paramètres impliqués	Caractéristiques	Points accordés
H	Hypertension	PAS > 160 mmHg	1
A	Fonction rénale ou hépatique anormale (1 point chacun)	Dialyse ou créatine sérique $\geq 200 \mu\text{mol/L}$ Maladie hépatique chronique (cirrhose) ou fonction hépatique altérée avec un taux de bilirubine > 2 N, en association avec un taux de TGO, TGP ou PAL > 3 N	1 ou 2
S	Stroke (AVC, AIT, TE)		1
B	Bleeding : hémorragie	Une histoire de saignement et/ou une prédisposition aux saignements (diathèse hémorragique, anémie,...)	1
L	INR labiles	INR instable élevé ou INR thérapeutique < 60 % des mesures	1
E	Elderly : âge > 65 ans		1
D	Médicaments ou alcool (1 point chacun) Score maximum	Anti-agrégants plaquettaires, AINS...	1 ou 2 9

AVC : accident vasculaire cérébral ; TE ; thromboembolie.

9.2.3 Les surdosages en AVK :

a. Surdosage en AVK asymptomatique : surdosage biologique

- ✓ Si INR entre 4,5 à 6 : vitamine K 1 à 2 mg voie orale (surtout chez le sujet âgé)
- ✓ Si non il faut diminuer la dose de l'AVK et contrôler l'INR

b. Surdosage symptomatique : surdosage clinique et biologique

➤ Hémorragies non graves :

- ✓ Hospitalisation du patient (surtout des sujets âgés ≠ du reste de la population)
+++
- ✓ Vitamine K par VO
- ✓ Traiter l'hémorragie et la cause

➤ Hémorragies graves : au moins un de ces critères (HAS 2008)

- ✓ Hémorragies extériorisées non contrôlable par les moyens usuels
- ✓ Instabilité hémodynamique
- ✓ Nécessité d'un geste hémostatique urgent
- ✓ Nécessité de transfusion par CG
- ✓ Localisation menaçant le Pc vital (cerveau, œil, hémopéritoine, hémothorax)

10. Surveillance du traitement par AVK

L'INR (International Normalized Ratio) permet d'exprimer l'action des AVK en tenant compte du type de thromboplastine.

L'INR permet ainsi de définir le niveau d'anticoagulation :

- ✓ Un niveau d'anticoagulation est modéré si INR entre 2 et 3
- ✓ Un niveau d'anticoagulation est élevé si INR entre 3 et 4.5

INR= temps de quick du malade/ temps de quick du témoin

Le temps de Quick : c'est le temps de coagulation du plasma placé dans un tube siliconé +chélateur du calcium +" facteur tissulaire " ou thromboplastine (11 à 13 s).

L'INR d'un sujet normal (en dehors de tout traitement par AVK) est < 1,2

Tout INR >5 est associé à une majoration significative du risque hémorragique

Valeurs des INR cibles selon les indications :

- ✓ TVP, embolie pulmonaire, FA: INR= 2-3
- ✓ Valvulopathie mitrale: INR= 3-4,5
- ✓ Prothèse valvulaire mécanique: INR= 2,5-4,5

Éducation du patient et de son entourage sur le risque hémorragique ++++

Intérêt d'avoir un carnet de suivi des AVK

Fréquence de la réalisation de l'INR :

1x/sem pendant le premier mois puis 1x/15j → minimum 1x/mois

Reprendre une haute fréquence dès qu'il ya :

- ✓ Une pathologie intercurrente surtout infectieuse
- ✓ Une modification de posologie ou nouvelle prescription médicamenteuse

A chaque consultation réévaluer le risque hémorragique

II. LES NOUVEAUX ANTI COAGULANTS ORAUX (NACO) :

1. Introduction :

L'objectif pour ces nouvelles molécules est de limiter l'importance des variations inter et intra individuelle et d'éviter le suivi biologique. Il s'agit :

- ✓ Des inhibiteurs directs de la thrombine (IDT),«-gatan »: Dabigatran (Pradaxa®)

- ✓ Des inhibiteurs directs du facteur X activé (IDXa), « -xaban » : Rivaroxaban (Xarelto®), Apixaban (Eliquis®)

2. Pharmacodynamie :

Les nouvelles molécules agissent de façon spécifique et directe sur les facteurs de la coagulation activés. Deux cibles font l'objet d'une inhibition : La thrombine (facteur IIa) et le facteur X activé (Xa)

- ✓ **Le dabigatran** : c'est un inhibiteur direct et spécifique de la thrombine (II a) (enzyme clé de la coagulation)
- ✓ **Le rivaroxaban et l'apixaban** : ce sont les premiers inhibiteurs directs et sélectifs du facteur Xa sans activité sur la thrombine.

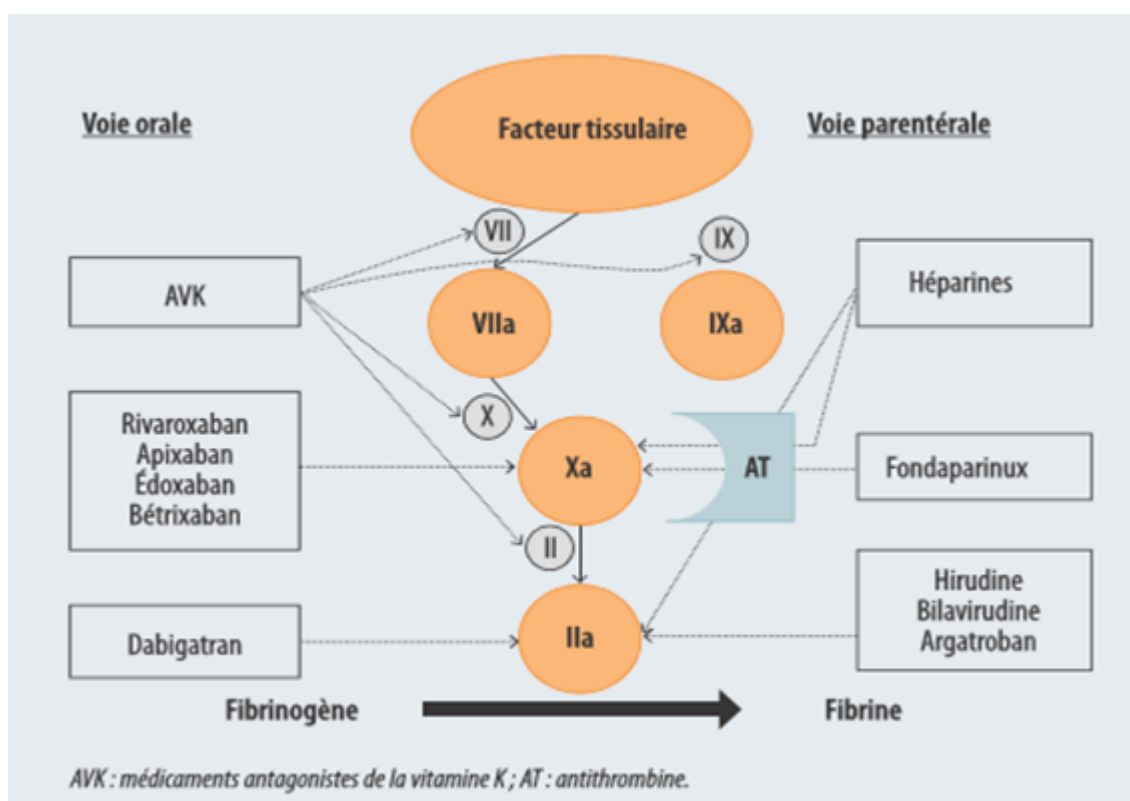


Figure 3 : cibles pharmacologiques des anticoagulants

3. Pharmacocinétique :

Le dabigatran éteixilate est une prodrogue rapidement hydrolysée en dabigatran. Le rivaroxaban et l'apixaban sont directement actifs.

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques de ces nouveaux anticoagulants oraux (NAO) sont regroupées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Caractéristiques pharmacocinétiques des NAO

	Dabigatran étexilate	Rivaroxaban	Apixaban
Cible pharmacologique	Facteur IIa (thrombine)	Facteur Xa	Facteur Xa
Biodisponibilité (%)	7,2 %	80 à 100 %	50 %
Fixation aux protéines (%)	35 %	95 %	87 %
Demi-vie (h)	7- 17 h	7 à 11 h	8 à 15 h
Elimination	80 % rénale (sous forme active)	30 à 40 % rénale sous forme active	25 % rénale sous forme active

4. Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses avec les NACO semblent moins importantes que celles concernant les AVK.

Pour le dabigatran, la P-gp joue un rôle fondamental dans la pharmacocinétique du dabigatran en limitant son passage digestif (ce qui explique la biodisponibilité à 7%). De nombreux médicaments substrats de ce transporteur peuvent interagir avec le dabigatran (kétoconazole, Amiodarone, Vérapamil, Clarithromycine, Rifampicine, Carbamazépine, Phénytoïne..)

L'apixaban et le rivaroxaban sont des substrats de l'enzyme hépatique (CYP3A4). Les médicaments inducteurs et inhibiteurs de CYP3A4 peuvent interagir avec l'apixaban et le rivaroxaban (Kétoconazole, Ritonavir, Clarithromycine Érythromycine, Rifampicine, Carbamazépine, Phénytoïne)

5. Les avantages des NACO :

- ✓ Effet rapide : FA, MTE
- ✓ Beaucoup moins de variabilité intra- et inter-individuelle que les AVK
- ✓ Pas de surveillance biologique
- ✓ **Moindre risque hémorragique et meilleure efficacité que les AVK**

6. Les limites des NACO :

- ✓ Contre-indication absolue si DFG < 30 mL/min , réduire la dose si DFG de 30 à 50 ml/min
- ✓ Pas d'antidote en cas d'accident hémorragique ou de surdosage. (l'administration de concentré de complexe prothrombinique peut être envisagée en cas d'hémorragie grave)
- ✓ Le risque hémorragique existe toujours
- ✓ Autres effets indésirables :
 - Diarrhées, nausées, douleurs abdominal
 - Thrombopénie (rares cas)

7. Conclusion :

Ces nouvelles molécules ont montré une efficacité équivalente, voire supérieure, à celle des traitements de référence (héparine de bas poids moléculaire, AVK). Il faudra vérifier leur tolérance en termes d'hémorragie dans les conditions de pratique de soins courants (sujets âgés et polymédicamentés). Plusieurs nouvelles molécules sont en cours de développement.

Auto-évaluation formative :

1. Citer 3 indications de traitement par AVK.

- Réponse : La fibrillation atriale - La maladie thromboembolique - Prothèses valvulaires

2. Quel est le paramètre biologique principal de surveillance du traitement par AVK ?

- Réponse : INR (international normalized ratio), c'est temps de quick du malade/ temps de quick du témoin

LES FIBRINOLYTIQUES

OBJECTIFS EDUCATIONNELS :

1. Connaitre la classification des fibrinolytiques
2. Expliquer le mécanisme d'action des fibrinolytiques de première et de deuxième génération
3. Citer les effets indésirables des fibrinolytiques de première et de deuxième génération.
4. Citer les indications des fibrinolytiques.
5. Citer les contre-indications des fibrinolytiques.
6. Identifiez l'avantage des fibrinolytiques deuxième génération par rapport à ceux de première génération.

PREREQUIS :

Physiologie de l'hémostase.

1. INTRODUCTION :

L'hémostase est l'ensemble des phénomènes physiologiques qui concourent à l'arrêt du saignement (hémostase primaire et coagulation) et au maintien de la fluidité du sang dans les vaisseaux (contrôle de la coagulation et fibrinolyse).

L'hémostase nécessite l'interaction de 3 composants :

- Les parois de vaisseaux.
- Les plaquettes.
- Des facteurs activateurs/inhibiteurs de l'hémostase qui sont des protéines dissoutes dans le sang.

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 (Fig 1).

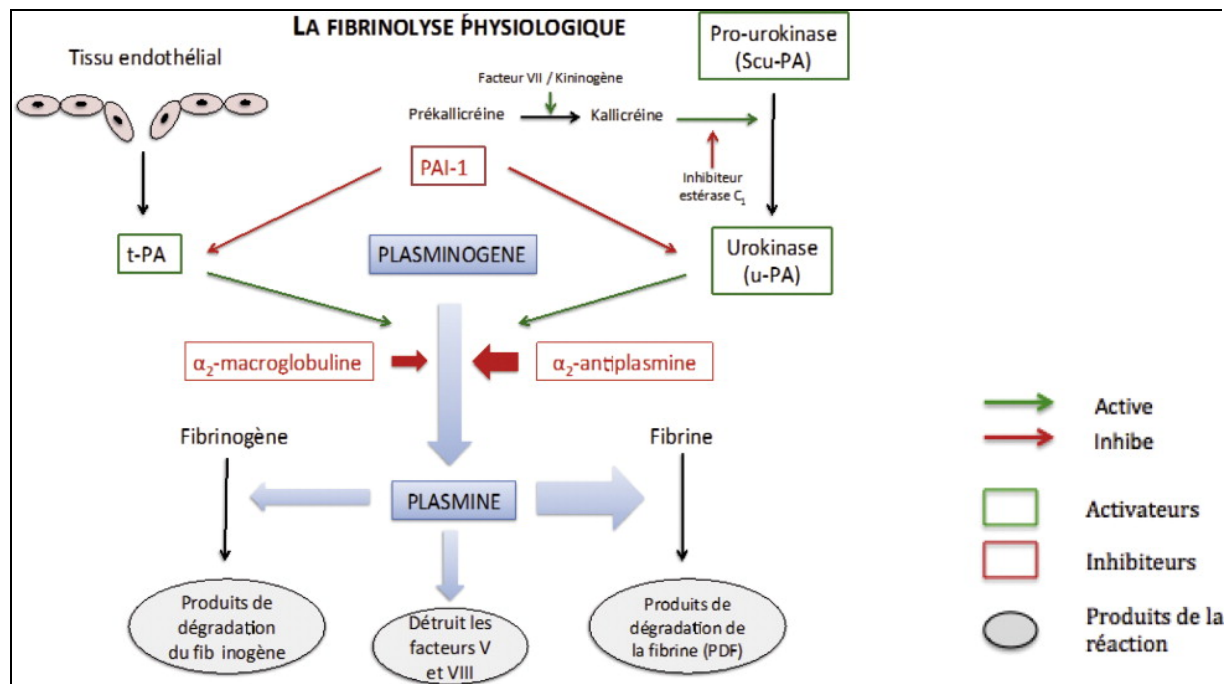


Figure 1 : schéma de la fibrinolyse physiologique

La fibrinolyse : c'est le 3ème temps de l'hémostase. Elle permet de dissoudre les caillots intravasculaires par la plasmine.

Les étapes de la fibrinolyse (Figure 1) :

1. La plasminogène (PG) est transformé en plasmine grâce à 2 activateurs du PG :
 - t-PA (activateur tissulaire sécrété par les cellules endothéliales)
 - u-PA (uro-kinase provenant de la pro-urokinase sécrétée par les cellules rénales)
2. La plasmine hydrolyse la fibrine en produit de dégradation de fibrine (PDF), et dégrade aussi le fibrinogène et d'autres facteurs de la coagulation.
3. Inhibition de la fibrinolyse pour empêcher l'hémorragie :
 - Inhibiteurs endogènes du t-PA et u-PA = PAI (inhibiteur des activateurs du PG)
 - Antiplasmine- α₂ et macroglobuline α : inhibiteurs de la plasmine.

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. Alors que les anticoagulants dans ce cas, ne font qu'éviter l'aggravation et les complications du phénomène thrombotique.

2. CLASSIFICATION :

Les fibrinolytiques sont classés en 2 groupes :

- Fibrinolytiques de première génération : la streptokinase (Streptase®), et l'urokinase (ACTOSOLV urokinase®)
- Fibrinolytiques de deuxième génération : le t-PA et ses analogues (=activateur tissulaire du PG) : Alteplase (Actilyse®) ; Retéplase (Rapilysin®) ; Tenecteplase (Metalyse®).

3. FIBRINOLYTIQUES DE PREMIERE GENERATION

3.1. La streptokinase :

Elle est sécrétée par les streptocoques bêta-hémolytiques (substance immunogène). Il s'agit d'une substance peptidique capable de dissoudre les caillots de sang en activant indirectement le plasminogène en plasmine.

Son action protéolytique s'exerce **non seulement sur la fibrine du caillot**, mais aussi sur le **fibrinogène circulant** donc un risque hémorragique important.

Il faut noter qu'à faibles doses la streptokinase entraîne une hypocoagulabilité prolongée, la fibrinolyse dépassant le but thérapeutique. Ainsi ce sont les **fortes doses** de Streptokinase qui sont les moins hémorragiques.

Dans l'infarctus du myocarde (I.D.M.) la streptokinase est utilisée à la dose de 1.500.000 U en une perfusion de 45 à 60 min. Dans d'autres indications comme l'embolie pulmonaire ou la thrombose iliofémorale, après une dose préliminaire, variable selon les indications, on poursuit le traitement en perfusion de 100.000 U/h sans jamais dépasser les 72 heures car la formation d'anticorps neutralise la streptokinase.

Après traitement, l'apparition des anticorps antistreptokinase est constante et contre-indique toute nouvelle utilisation.

3.2. 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.

Elle active la transformation du plasminogène en plasmine.

4. FIBRINOLYTIQUES DE DEUXIEME GENERATION

Altéplase (Actilyse®) ; Rétéplase (Rapilysin®) ; Tenecteplase (Metalyse®)

Les fibrinolytiques de deuxième génération sont des activateurs tissulaires du plasminogène recombiné d'origine humaine. Ils activent de façon préférentielle le plasminogène lié à la fibrine. Ils sont alors des agents **fibrinolytiques spécifiques** (inhibent uniquement la fibrine constituée dans le caillot)

=> Fibrinolyse du thrombus et évite une activation généralisée (en théorie).

L'altéplase et la rétéplase sont fabriqués par génie génétique. Ils ont alors moins de risque de réactions allergiques.

5. 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 et un traitement non prolongé.
- Le risque hémorragique impose une surveillance attentive du traitement : TCK, dosage du fibrinogène. La survenue d'hémorragie sera combattue par l'administration d'antiplasmine (Iniprol®) et de fibrinogène.

6. INDICATIONS DES FIBRINOLYTIQUES :

- **Les embolies pulmonaires massives** lorsque la chirurgie est contre-indiquée.
- **Les infarctus du myocarde étendus** : l'administration des fibrinolytiques doit être précoce. On a noté une plus grande efficacité lorsque l'injection est faite les 4 à 6 heures qui suivent le début des symptômes.
- **La thrombose de l'artère centrale de la rétine.**
- **Les thromboses veineuses**
- Certains **accidents vasculaires cérébraux** ischémiques aigus.
- **Les oblitérations artérielles aiguës des membres**, lorsqu'elles sont multiples ou qu'elles siègent dans un territoire non-anastomotique.

7. CONTRES-INDICATIONS DES FIBRINOLYTIQUES :

- Antécédent d'accident vasculaire cérébral ou de lésion sévère du SNC
- Hémorragie en cours ou risque hémorragique,
- HTA sévère
- Traumatisme ou intervention chirurgicale récente.
- Une aortographie de moins de 8 jours,
- Une artériographie de moins de 3 jours,
- L'hypersensibilité à la Streptokinase ou les autres composés,
- Une streptococcie récente,

- Un traitement par la streptokinase dans les six mois antérieurs, inciteront à éviter cette substance (risque allergique important).

Auto-évaluation formative :

Les fibrinolytiques de première génération :

- a. ont une action protéolytique sur la fibrine du caillot, et aussi sur le fibrinogène circulant
- b. sont plus immunogène que ceux de deuxième génération
- c. sont capable de dissoudre les caillots de sang en activant directement la transformation du plasminogène en plasmine
- d. sont contre indiqué chez un patient ayant reçu une intervention chirurgicale récente.
- e. Sont fabriqués par génie génétique

Réponse : a, b, d

Citer 2 contre-indications aux fibrinolytiques :

- Hémorragie en cours ou risque hémorragique
- L'hypersensibilité à la Streptokinase ou les autres composés,

LES ANTI-ARYTHMIQUES

OBJECTIFS ÉDUCATIONNELS

1. Déterminer les différents niveaux d'action possibles des anti-arythmiques.
2. Classer les anti-arythmiques en fonction de leurs propriétés électrophysiologiques.
3. Identifier le mécanisme d'action de chaque anti-arythmique.
4. Décrire les effets indésirables des anti-arythmiques
5. Enumérer les indications et les contre indications des anti-arythmiques

1. INTRODUCTION

Les antiarythmiques (AA) regroupent les médicaments capables d'arrêter les arythmies, d'en prévenir les récides ou d'en améliorer la tolérance. La suppression des troubles du rythme par les anti-arythmiques n'est cependant pas dénuée de risque, pro-arythmogène en particulier.

2. PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES DU RYTHME

Les troubles du rythme sont essentiellement liés à des troubles de l'automaticité ou à des phénomènes de réentrée.

2.1-Troubles de l'automatisme

Ils sont dus à une exacerbation d'un automatisme normalement latent, soit à l'apparition d'un automatisme anormal. Ces arythmies d'origine focale se développent soit :

a- Dans des structures ayant des propriétés pace-maker latentes. Elles sont alors dues à une augmentation de la pente de la dépolarisation diastolique lente (d.d.l.) secondaire à plusieurs facteurs (anoxie, étirement catécholamines...). Si ce pace-maker aura une fréquence supérieure à celle du pace-maker sinusal, il prendra la commande cardiaque.

b- Lors de variations du potentiel diastolique dans des structures normalement quiescentes, n'ayant pas normalement de pente de d.d.l. comme les cellules contractiles ventriculaires.

Ce phénomène est dû à différents facteurs :

- pathologiques : ischémie, acidose ;
- pharmacologiques : catécholamines, intoxication digitalique, hypokaliémie, hypocalcémie.

L'accélération de l'automatisme sera secondaire :

- Soit à l'accroissement de la vitesse de dépolarisation diastolique lente qui atteint plus vite le potentiel seuil.
- Soit à la réduction du potentiel de repos.
- Soit à une modification du potentiel seuil (fig. 1).

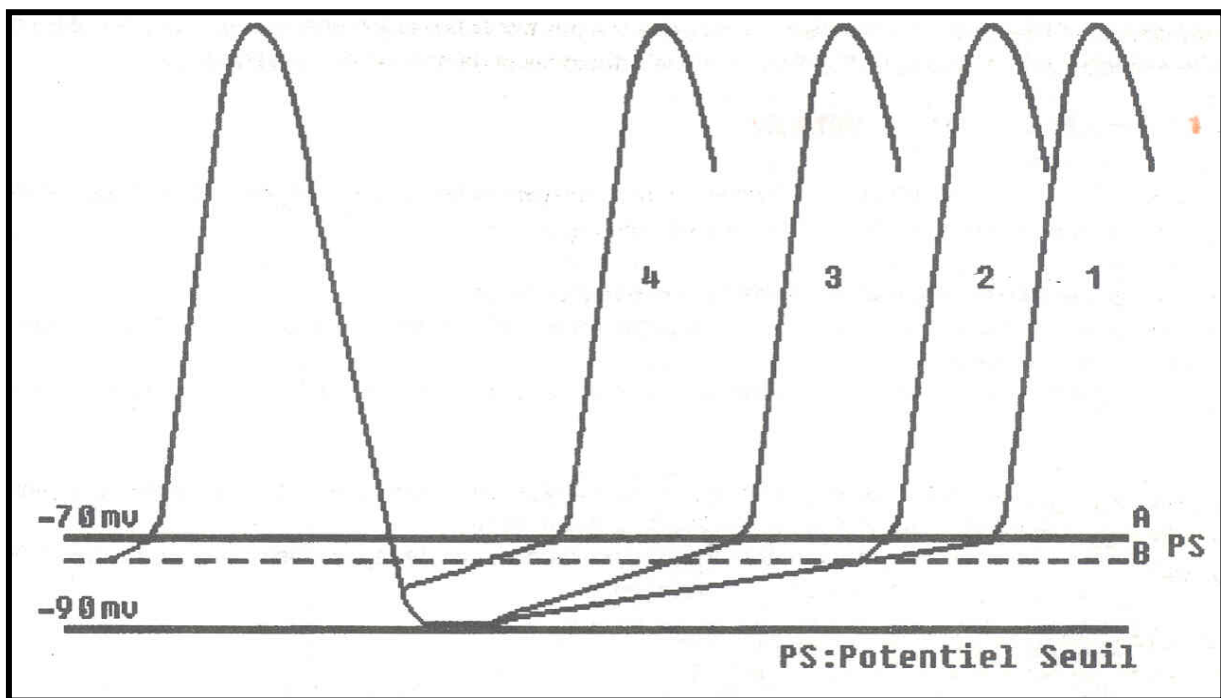


fig. 1 : Trouble de l'automatisme cardiaque

2. 2- Les troubles de la conduction

Ils entraînent des troubles du rythme de deux manières, soit par des blocs de conduction divers, soit par des phénomènes de réentrée.

a- les blocs de conduction

Ils sont de divers types et peuvent être secondaires à des étiologies pathologiques ou pharmacologiques : ischémie, fibrose, hyperkaliémie, intoxication digitalique....

b- les phénomènes de réentrée

Ils 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.

En effet, l'activation physiologique dépend à chaque niveau du synchronisme conductionnel, lui-même lié à l'homogénéité des périodes réfractaires. Mais si une portion du tissu lésé par exemple est encore en période réfractaire lorsque se présente l'activation, il s'établit alors un bloc unidirectionnel sur cette voie. Le courant d'activation contournera donc l'obstacle par les voies adjacentes. 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. Ainsi peuvent s'établir des rythmes circulaires ou réciproques très rapides et auto-entretenus. Dans certaines situations, ces troubles de rythmes peuvent évoluer vers une tachycardie ventriculaire.

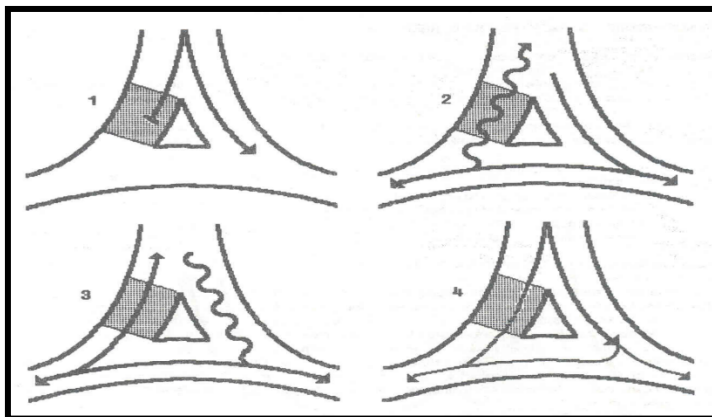


Fig 2: Troubles de la conduction cardiaque: phénomène de réentrée

3. PHARMACOLOGIE DES ANTI-ARYTHMIQUES

3.1- Mécanisme d'action cellulaire des anti-arythmiques

Théoriquement, les points d'impact des anti-arythmiques au niveau cellulaire sont nombreux : ils agissent au niveau des foyers d'automatisme ectopiques et au niveau des réentrées :

3.1-1-dépression de l'automatisme des foyers ectopiques en agissant sur:

a. La phase diastolique du potentiel d'action entraînant :

- une dépression de la pente de dépolarisation diastolique lente ou
- une dépression des oscillations membranaires diastoliques

Dans un cas comme dans l'autre l'arrivée au niveau du potentiel seuil se trouve retardée.

- b. La polarisation membranaire** en provoquant à son niveau une hyperpolarisation, ce qui éloigne le potentiel diastolique du potentiel seuil.
- c. Le potentiel seuil** qu'ils augmentent rendant ainsi la fibre moins excitable.

3.1-2-suppression des arythmies par réentrée :

Les anti-arythmiques agissent dans ce cas par plusieurs mécanismes :

- a-** Ils suppriment la réentrée du fait qu'ils améliorent la conduction par la prolongation des périodes réfractaires. Ainsi ils empêchent l'influx de réexciter la zone sus-jacente par voie rétrograde.
- b-** Ils peuvent à l'inverse aggraver le trouble conducteur en transformant les blocs unidirectionnels en blocs bidirectionnels excluant ainsi toute possibilité de passage de l'excitation dans un sens ou dans l'autre.

Ces divers types d'actions rendent compte de certains effets indésirables des anti-arythmiques sources d'éventuelles complications :

- ✓ dépression de l'automatisme physiologique (surtout sinusal)
- ✓ apparition de troubles de la conduction dans des structures déjà lésées et dont l'atteinte peut être révélée à l'occasion de l'emploi d'anti-arythmiques (bloc auriculo-ventriculaire lent).
- ✓ dépression de la conduction intra ventriculaire génératrice elle-même de processus de réentrée.

3.2-Classification des Anti-arythmiques

La classification des anti-arythmiques la plus connue, celle de Vaughan-Williams, classe ces anti-arythmiques en 4 groupes :

- ❖ La classe I comprend les substances qui ralentissent de façon prédominante la vitesse de conduction de l'influx électrique. Elles bloquent les canaux sodium rapides de la phase 0 du potentiel d'action et exercent par conséquent un effet stabilisateur de membrane ou Quinidine-like.
- ❖ La classe II comporte les médicaments à action anti-adrénergique (les bêta-bloqueurs).
- ❖ La classe III est représentée par l'amiodarone et le sotalol. Ils allongent la repolarisation ventriculaire en inhibant la sortie du potassium de la cellule. Ainsi, ils

augmentent la durée du potentiel d'action et la période réfractaire effective au niveau des fibres cardiaques.

- ❖ la classe IV comprend les médicaments s'opposant à l'entrée des courants calciques intracellulaires, ce sont les inhibiteurs des canaux calciques avec surtout le vérapamil.

Cette classification est très schématique. Le principal reproche à son égard est qu'elle ne tient pas compte des effets des anti-arythmiques en situation pathologique. En effet, leurs effets sont profondément modifiés par l'ischémie myocardique et la balance sympatho-vagale.

Enfin, le niveau de preuve d'efficacité des anti-arythmiques est le plus souvent faible, ce qui rend difficile l'évaluation de la balance risque / bénéfice chez un patient donné.

IV- ANTI-ARYTHMIQUES DE CLASSE I

Quinidine, disopyramide, propafénone, flécainide etc...

Ces substances bloquent les canaux sodiques rapides. Ce blocage a les conséquences suivantes :

1. ↓ vitesse de dépolarisation initiale du Potentiel d'action (PA) ⇒
↓ vitesse de propagation du PA ⇒ arrêt des rentrées
2. ⇒ ↑ seuil d'excitabilité ⇒ Ralentissement ou arrêt des hyper - automatismes
↑ seuil de fibrillation ⇒ Prévention de la fibrillation (auriculaire ou ventriculaire)
3. ⇒ Prolongation de la période réfractaire effective (PRE) ⇒ arrêt des rentrées

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)

- prolongation PA (Ia) : Quinidine
- raccourcissement PA (Ib) : Xylocaïne
- absence de modification (Ic) : Flécaïnide

Conséquences du blocage des canaux sodiques rapides :

- Risque d'induction d'arythmies de type torsades de pointes si hypokaliémie et bradycardie associées

- Effet inotrope négatif : $\downarrow [Na_i]$ (conséquences néfastes chez un insuffisant cardiaque)

Propriétés annexes

Certains anti-arythmiques de classe I ont des propriétés annexes :

- propriétés anti cholinergiques
ex : disopyramide (Rythmodan*)
- propriétés beta-bloquantes
ex : propafénone (Rythmol*)

Indications thérapeutiques des anti-arythmiques de classe I :

- prévention des récurrences de fibrillation auriculaire
- traitement et prévention des arythmies
+ supra-ventriculaires
+ ventriculaires
- limitation
 - par l'effet pro-arythmogène
 - par l'effet inotrope négatif
 - pour certains
 - par les effets anti-cholinergiques
 - par la toxicité neurologique

Effets indésirables

- Effet pro-arythmogène
- Effet inotrope négatif
- Effets anti-cholinergiques
- Toxicité neurologique (lidocaine).

V- ANTI ARYTHMIQUES DE CLASSE II

- Ce groupe est représenté par les bêtabloquants.
- Action anti arythmique en s'opposant à l'action arythmogène de la stimulation beta-adrénergique

Stimulation beta-adrénergique : $[Ca_i] \uparrow$

- $\uparrow$ automaticité sinusale
- $\uparrow$ automaticité normale des fibres de Purkinje

- ↑ automaticité anormale (surcharge calcique)
- ↑ vitesse de conduction AV
- ↓ seuil d'excitabilité
- ↓ période réfractaire
- ↓ durée du PA

Mécanisme d'action anti-arytmique :

Ils engendrent une diminution de la pente de la phase 4 de dépolarisation associée à une augmentation du seuil d'excitabilité des cellules du nœud AV. Un effet important mais inattendu des antagonistes adrénergiques est la prolongation de la conduction intra-nodale. Cet effet est probablement dû à l'innervation adrénergique très importante du nœud sinusal et du nœud AV. A l'inverse, au niveau du tissu myocardique atrial ou ventriculaire ou bien au niveau des voies accessoires, l'effet bêta-freinateur est très faible, voire nul, sauf en condition d'ischémie.

Intérêt thérapeutique des bêtabloquants en tant qu'anti-arytmique :

- ralentissement de la fréquence ventriculaire au cours de la fibrillation auriculaire
- prévention des arythmies ventriculaires graves favorisées par la stimulation sympathique :
 - ischémie
 - en post infarctus
 - insuffisance cardiaque

VI- ANTI ARYTHMIQUES DE CLASSE III

Ces médicaments retardent la repolarisation ventriculaire et sont principalement représentés par l'amiodarone et le sotalol. Ces substances prolongent la durée du PA.

a-Amiodarone: CORDARONE*

Le chef de file de cette catégorie de substances est l'amiodarone (cordarone*), substance iodée. C'est un anti-arytmique d'efficacité démontrée vis à vis des différents troubles du rythme ventriculaires et supra-ventriculaires. Cette action anti-arytmique a permis de réduire la mortalité suspectée d'origine rythmique sans réduire la mortalité globale chez les patients après un infarctus du myocarde ou chez les patients insuffisants cardiaques.

Propriétés pharmacocinétiques

Biodisponibilité variable par voie orale (22 à 86 % selon les sujets). L'amiodarone subit un important effet de premier passage hépatique. Sa forte liposolubilité lui permet une forte diffusion tissulaire ($V_d = 65$ à 100 l/kg). Elle est métabolisée par le foie en un métabolite actif la N-déséthyl-amiodarone. Sa demi-vie d'élimination est très longue (de 20 à 100 jours).

Propriétés pharmacodynamiques

L'amiodarone possède plusieurs propriétés qui rendent compte de son action anti-arythmique.

Le blocage des canaux potassiques explique la prolongation de la durée du potentiel d'action.

La cordarone bloque également partiellement les canaux sodiques. Ces deux actions rendent compte de la prolongation de la période réfractaire.

Elle ralentit l'automatisme sinusal et freine la conduction auriculo-ventriculaire. Elle se comporte enfin comme un antagoniste non compétitif des récepteurs beta-adrénergiques.

L'amiodarone modifie l'aspect de l'ECG :

- ✓ diminution de la fréquence sinusale ;
- ✓ Augmentation de PR ;
- ✓ Augmentation de QT ;
- ✓ Aplatissement des ondes T

Son efficacité anti arythmique a été largement démontrée à l'étage auriculaire et ventriculaire.

Effets indésirables

Effets dépendants de la dose

- Dépôts cornéens, pigmentation cutanée
- Phénomènes de photo sensibilisation
- Elévation des transaminases aux fortes doses (> 600 mg/j)
- Bradycardie sinusale
- Effet pro-arythmogène (torsades de pointe)

Effets indépendants de la dose

- Dysthyroïdie de type hyper ou hypothyroïdie (par apport d'iode)
- Neuropathie périphérique

- Fibrose pulmonaire.

Indications thérapeutiques

Prévention des récurrences de fibrillation auriculaire

Traitement et prévention des troubles du rythme ventriculaires (extrasystoles, tachycardies)

b-Sotalol

A côté des effets indésirables liés aux propriétés bêtabloquantes, on a décrit des cas de torsade de pointe (allongement de QT) favorisée par l'hypokaliémie.

VII- ANTI-ARYTHMIQUES DE CLASSE IV : LES ANTAGONISTES CALCIQUES

Le vérapamil, le diltiazem et le bépridil sont les principaux médicaments de cette classe.

a- Mécanisme d'action

Les inhibiteurs calciques bloquent le courant entrant calcique lent dans toutes les fibres myocardiques. La pente de dépolarisation diastolique des cellules du tissu de conduction est diminuée. Les temps de conduction et les périodes réfractaires du tissu atrio-nodal sont augmentés.

Le bépridil (CORDIUM*) possède en plus, des propriétés de classe I d'où son efficacité dans les troubles du rythme ventriculaire. Il provoque également un allongement de l'espace QT (torsade de pointe) par son action sur le canal potassique. Il a une demi-vie longue de 18 à 48h.

b- Indications

- Traitement des tachycardies jonctionnelles
- Ralentissement de la fréquence ventriculaire au cours de la fibrillation auriculaire (Vérapamil, Diltiazem)
- Réduction des arythmies ventriculaires par surcharge calcique intra-cellulaire

VIII- CONCLUSION

Les anti-arythmiques sont des médicaments de marge thérapeutique étroite. Leur prescription impose le respect de règles très strictes.

Leurs propriétés, efficacité et effets indésirables varient selon le produit et la classe pharmacologique (I, II, III, IV) à la quelle ils appartiennent.

RAPPEL SUR L'ELECTROPHYSIOLOGIE CARDIAQUE

Le myocarde est caractérisé par 3 propriétés électrophysiologiques fondamentales qui sont l'automatisme, l'excitabilité et la conduction. Ces propriétés sont liées à l'existence, à l'échelon cellulaire, d'un PA généré par différents mouvements ioniques transmembranaires. Ces mouvements ioniques et donc le PA qui en résulte seront différents selon que la cellule possède ou non de façon spontanée des propriétés automatiques.

1- Potentiel d'action des cellules non automatiques (Cellule du myocarde contractile des oreillettes et des ventricules) :

Ce PA est caractérisé par une phase de dépolarisation rapide et brève (phase 0), une période de repolarisation (phase 1, 2 et 3) et une période de stabilité du potentiel de repos (phase 4) (-90 mV). Ces différentes phases sont la résultante de mouvements d'ions entrant dans et sortant de la cellule myocardique.

Phase 0 : L'arrivée d'un stimulus provenant d'autres cellules déjà activées permet au PA d'atteindre le potentiel seuil qui entraîne l'irruption massive de sodium par l'intermédiaire de l'ouverture de canaux spécifiques, à l'origine d'une dépolarisation brutale et rapide. Elle est bloquée par les AA de classe I.

Phase 1 : Correspond à la repolarisation initiale, à l'inactivation du courant sodique rapide et ferait intervenir un courant repolarisant Cl^- . (Elle est surtout marquée pour les cellules de Purkinje)

Phase 2 : Correspond à un plateau de dépolarisation, caractéristique des cellules cardiaques puis qu'il n'existe pas sur les neurones et les cellules membranaires squelettiques. Cette phase correspond en 1er lieu à un courant calcico sodique parfois dit lent et peu sensible aux concentrations de Na^+ et de K^+ extracellulaire.

La phase 2 rend compte de la longue période réfractaire des cellules cardiaques empêchant leur tétanisation. Pendant cette phase s'amorce déjà une faible sortie d'ions K^+ , mais cette sortie est largement compensée par le courant sodo-calcique.

Phase 3 : Correspond à la repolarisation finale. Le retour au potentiel membranaire de repos résulte essentiellement de deux mécanismes, l'inactivation de la conductance calcique, qui diminue l'entrée de charges positives et l'apparition d'un courant potassique sortant.

Phase 4 : Pendant cette phase, les cellules non automatiques sont relativement imperméables au sodium mais très perméables au potassium ce qui permet le maintien d'un potentiel de repos (-90 mV)

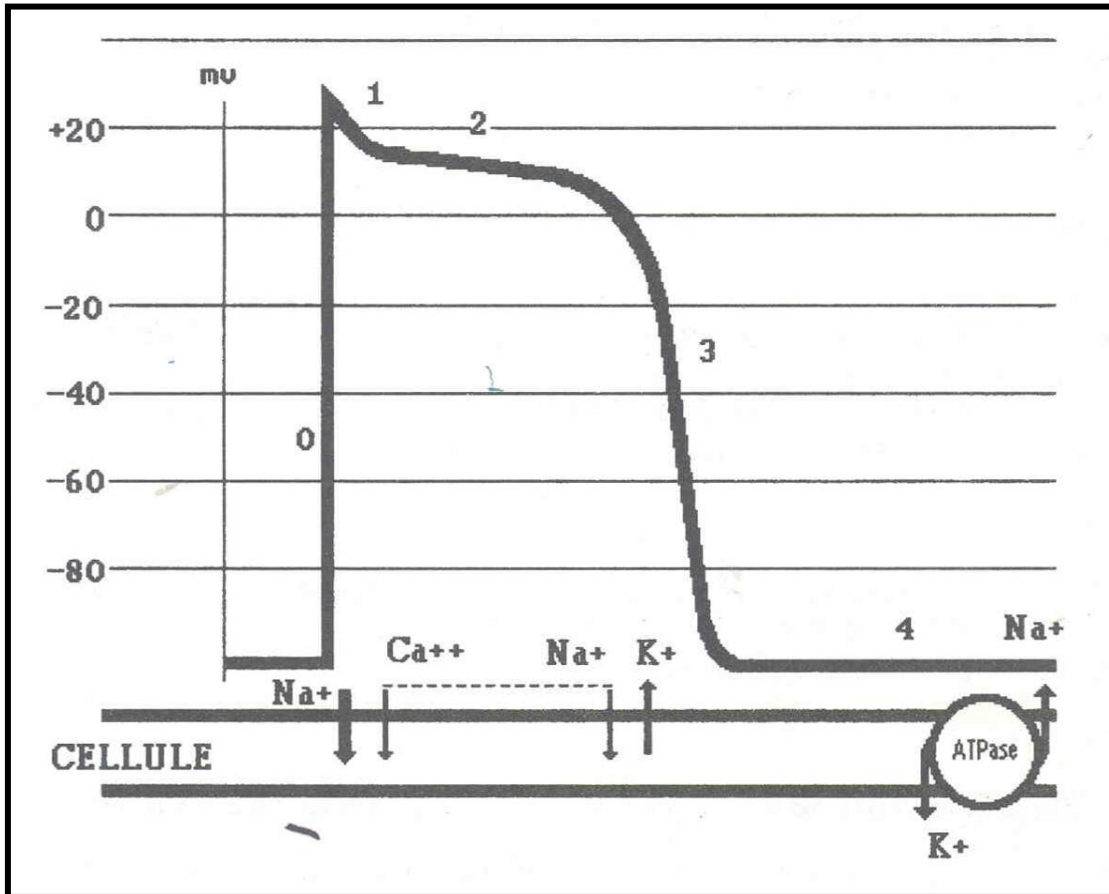


fig. 3 : Potentiel d'action des cellules cardiaques non automatiques

2 – Potentiel d'action des cellules automatiques :

Ces cellules possèdent spontanément des propriétés d'automatisme. Dans des conditions normales, c'est le foyer qui bat avec la fréquence la plus élevée (noeud sinusal) qui prend la commande empêchant ainsi les autres structures de potentialité automatique de s'extérioriser.

Cellule du système de his-Purkinje : les PA des cellules du faisceau de his et du tissu de Purkinje (qui représentent l'arborisation terminale des voies de conduction), différent des cellules non automatiques par :

- une phase 0 plus brève (V max plus élevée)
- une durée plus longue (plateau très prolongé)
- une instabilité de la phase 4 responsable d'une (d.d.l.)

Cette instabilité est liée à une baisse du courant sortant potassique associée à une augmentation d'un courant entrant sodique).

Cellules nodales : (noeud sinusal , noeud A – V).

Les PA de ces cellules sont très différents des PA précédemment étudiés. Ils sont caractérisés par :

- PR = - 60 mv

- une phase 0 beaucoup plus lente (V_{max} basse) en raison de l'absence d'entrée rapide des ions Na^+ : Cette phase n'est en effet sous la dépendance que d'un courant entrant lent calcique ou calcico-sodique.
- une repolarisation sans phase 1 et pratiquement sans plateau (phase 2)
- une phase 4 instable liée à un déséquilibre entre les ions potassium et les ions sodium. Plus la pente de cette phase 4 est élevée, plus la diastole sera courte et plus la fréquence de déclenchement du foyer automatique sera élevée.

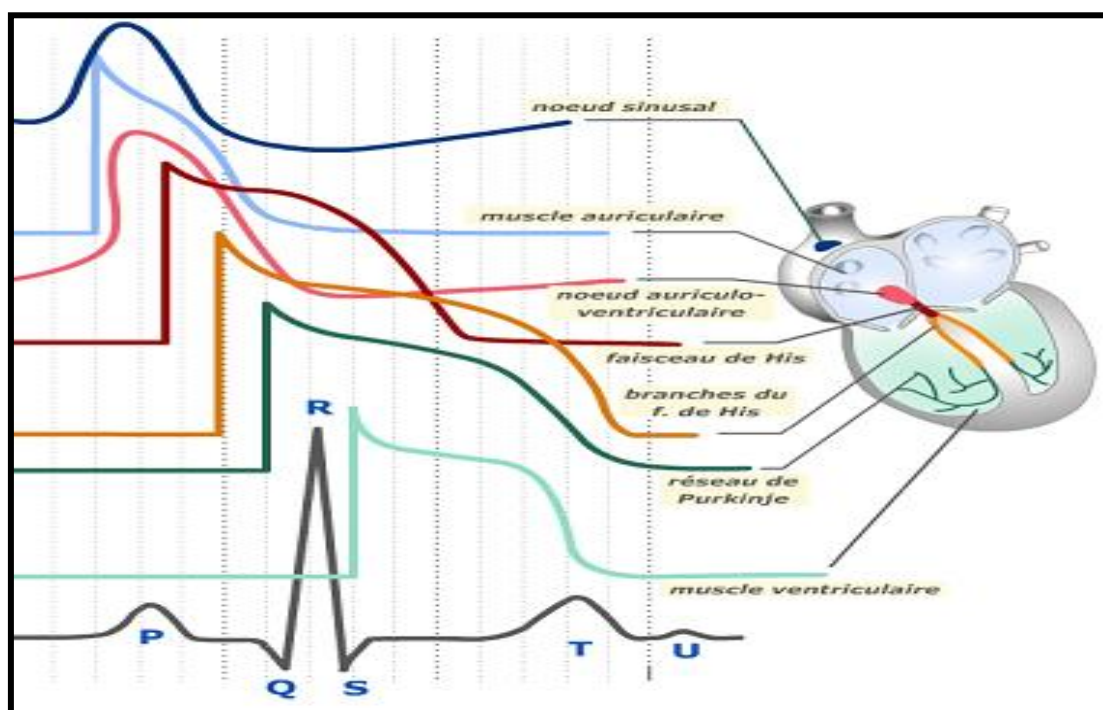


fig.4 : Potentiels d'action des différentes cellules cardiaques

3- Propriétés d'excitabilité : Notion de seuil et de périodes réfractaires

Les cellules myocardiques sont excitables, c'est à dire qu'elles peuvent répondre à un stimulus par une brusque dépolarisation. Pour être suivi d'une réponse propagée, le stimulus doit cependant atteindre un certain potentiel « seuil ». Ce seuil est variable selon la nature du tissu myocardique étudié et selon son état fonctionnel : désordre hydro-électrolytique, oedème, ischémie....

Il existe cependant, pendant une partie du PA, une période pendant laquelle la cellule est incapable de générer un nouveau potentiel d'activation quelle que soit la largeur du stimulus employé (le stimulus étant appliqué avec une intensité double du seuil de dépolarisation diastolique).

Cette période réfractaire est en fait fonction du degré de récupération de l'excitabilité. C'est la raison pour laquelle il n'existe pas une mais plusieurs périodes réfractaires.

Période réfractaire absolue (P.R.A)

Elle correspond à l'inexcitabilité totale de la cellule quel que soit l'intensité du stimulus, car le canal sodique rapide est fermé.

Période réfractaire relative (P.R.R.)

Au terme de cette période il y a une récupération de l'excitabilité normale. Cependant elle peut être subdivisée en 2 parties :

- a- la première où se développent des potentiels incapables de se propager. Tout ce qui passe comme s'il n'y avait pas eu de potentiel.
- b- la deuxième où se développent des potentiels propagés. Cette période est vulnérable car elle peut être à l'origine d'extrasystoles ou d'arythmies.

Période réfractaire effective ou efficace (P.R.E)

Cette période s'arrête avec la première réponse propagée. Entre la fin de la période réfractaire absolue et la fin de la période réfractaire effective se situe une zone où la stimulation de la cellule entraîne des réponses de trop faible amplitude pour être propagées. Ces réponses demeurent donc locales.

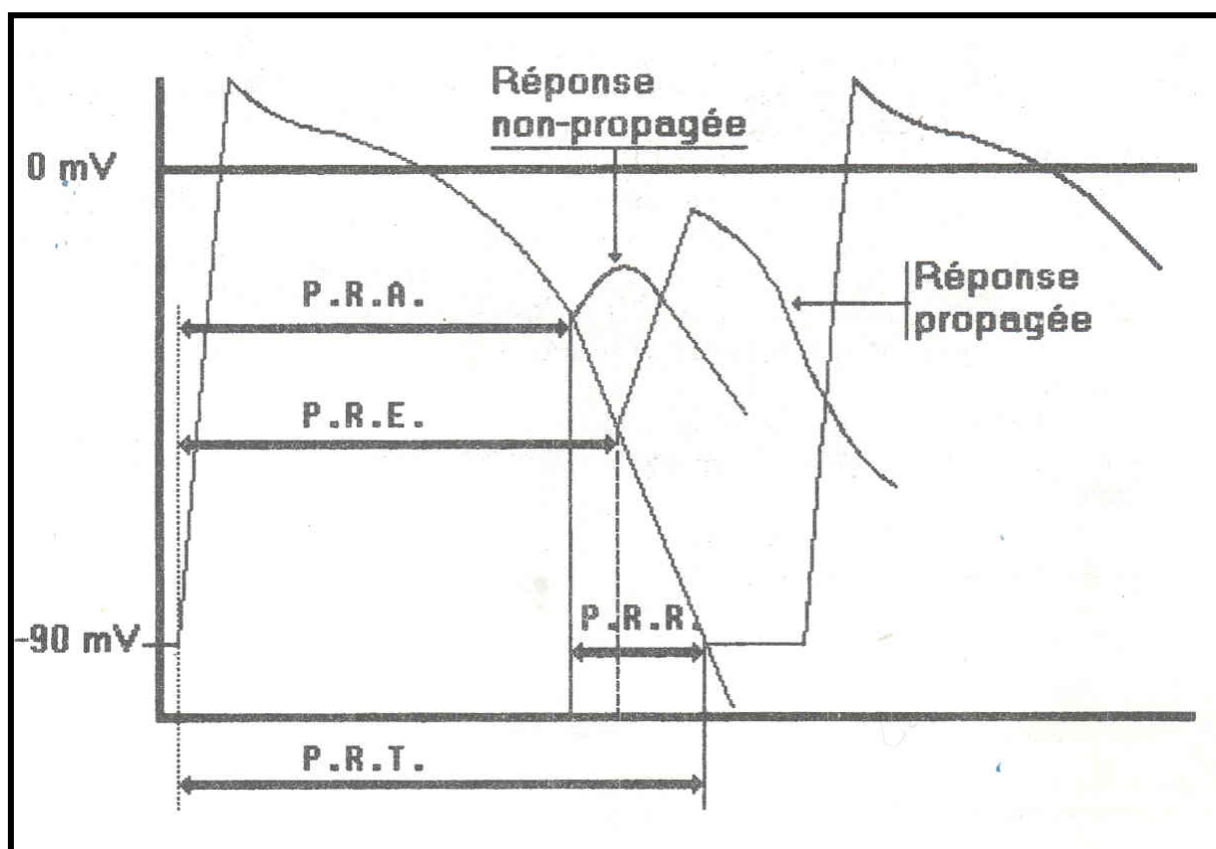


fig. 5 : Périodes réfractaires

4- Automatisme

C'est la propriété qu'ont certaines cellules cardiaques de se dépolariser sans avoir été excitées. Pour ces cellules le potentiel diastolique n'est pas stable. Une dépolarisation diastolique lente et spontanée progresse jusqu'au potentiel seuil à partir duquel se déclenche le potentiel d'action susceptible de se propager aux cellules voisines.

La dépolarisation diastolique lente (d.d.l.) est en rapport avec une diminution progressive de la perméabilité membranaire au K^+ . Les cellules capables de se dépolariser spontanément et rythmiquement sont dites automatiques.

Plus leur pente de dépolarisation diastolique lente est forte, plus le seuil de potentiel est atteint rapidement et plus la fréquence des décharges est élevée. Les cellules dont l'automatisme est le plus élevé prennent la commande du cœur.

Normalement les cellules du noeud sinusal ont l'automatisme le plus rapide (70 battements par minute en moyenne) et de ce fait elles jouent le rôle de pace-maker physiologique qui entraîne la décharge des cellules automatiques sous-jacentes (nodo-hisiennes et de Purkinje) avant que leur pente de dépolarisation diastolique lente n'ait atteint le potentiel seuil.

5- Conduction :

Les fibres myocardiques ont des propriétés conductrices variables selon le niveau considéré (la conduction est rapide dans les oreillettes, très ralentie dans le N-A-V, à nouveau plus rapide dans les branches droite et gauche du faisceau de His et à nouveau plus lente dans le myocarde ventriculaire.

MEDICAMENTS DE L'ASTHME ET DE LA BRONCHO-PNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE

OBJECTIFS EDUCATIONNELS

- 1-Reconnaître le mécanisme d'action des médicaments de l'asthme et de la broncho-pneumopathie chronique obstructive utilisés en thérapeutique.
 - 2-Identifier les propriétés pharmacodynamiques des B2 mimétiques dans l'asthme.
 - 3-Identifier les propriétés pharmacodynamiques de la théophylline dans l'asthme.
 - 4-Préciser les principaux paramètres pharmacocinétiques utiles en thérapeutique des différents médicaments de l'asthme et de la broncho-pneumopathie chronique obstructive.
 - 5-Reconnaître les effets indésirables des médicaments de l'asthme et de la broncho-pneumopathie chronique obstructive.
 - 6-Citer les indications des broncho-dilatateurs et des corticoïdes inhalés.
 - 7-Citer les contre-indications des broncho-dilatateurs et des corticoïdes inhalés.
-

1- INTRODUCTION

Les broncho-dilatateurs représentent un groupe majeur de médicaments en thérapeutique pneumologique et notamment dans le traitement de l'asthme en raison de la fréquence et de la gravité de cette maladie. Ils sont prescrits également dans la broncho-pneumopathie chronique obstructive. Les glucocorticoïdes inhalés sont les anti-inflammatoires indiqués en première intention dans l'asthme persistant.

2- PHYSIOPATHOLOGIE

2-1- La bronchite chronique :

La physiopathologie est mal connue. Le spasme y joue un rôle variable. Les broncho dilatateurs ne sont pas très efficaces.

2-2- L'ASTHME :

L'asthme a une physiopathologie bien connue. Trois grands éléments physiopathologiques sont responsables de l'obstruction bronchique :

- Le spasme du muscle lisse bronchique
- L'inflammation avec œdème et infiltration cellulaire
- L'hypersécrétion bronchique.

Cette obstruction bronchique est responsable d'un gêne respiratoire avec dyspnée expiratoire. L'asthme est une maladie caractérisée par une hypersensibilité bronchique qui peut être :

***spécifique :**

C'est le cas de la réaction d'hypersensibilité immédiate à des antigènes Ig E dépendante avec dégranulation des mastocytes et libération des médiateurs (histamine, prostaglandines, leucotriènes.) responsables de la bronchoconstriction immédiate.

D'autres médiateurs sont responsables du maintien de la bronchoconstriction ,de l'infiltration cellulaire et de l'hypersécrétion du mucus qui surviennent au cours de la réaction asthmatique tardive (cytokines produites par les lymphocytes T)

***non spécifique :**

Le bronchospasme peut être provoqué par des stimuli non antigéniques tels que l'eau distillée, l'exercice, l'air froid. On incrimine la mise en jeu réflexe du système parasympathique et donc l'acétylcholine.

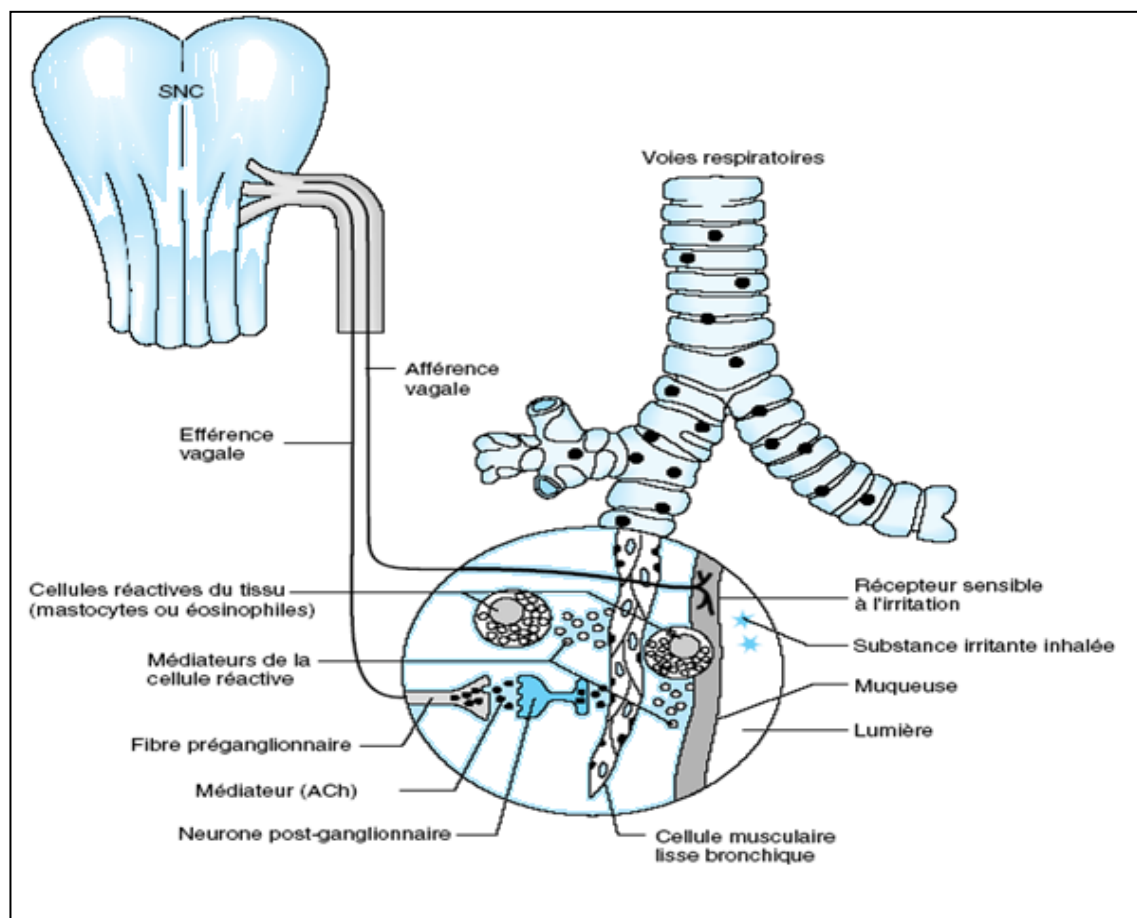


figure1 : Mécanismes des réactions à l'inhalation d'irritants (KATZUNG)

3-APPROCHES THERAPEUTIQUES

3-1 Levée du bronchospasme : Bronchodilatateurs

- ❖ Action directe sur les récepteurs du système sympathique bêta2-mimétiques.
- ❖ Contre-carrer le système parasympathique par les atropiniques
- ❖ Bronchodilatation directe : bases xanthiques (théophylline)

3-2- Agir sur l'inflammation en utilisant les glucocorticoïdes

3-3-Approche préventive :

Par inhibition de la dégranulation des mastocytes : **cromoglycate de sodium**

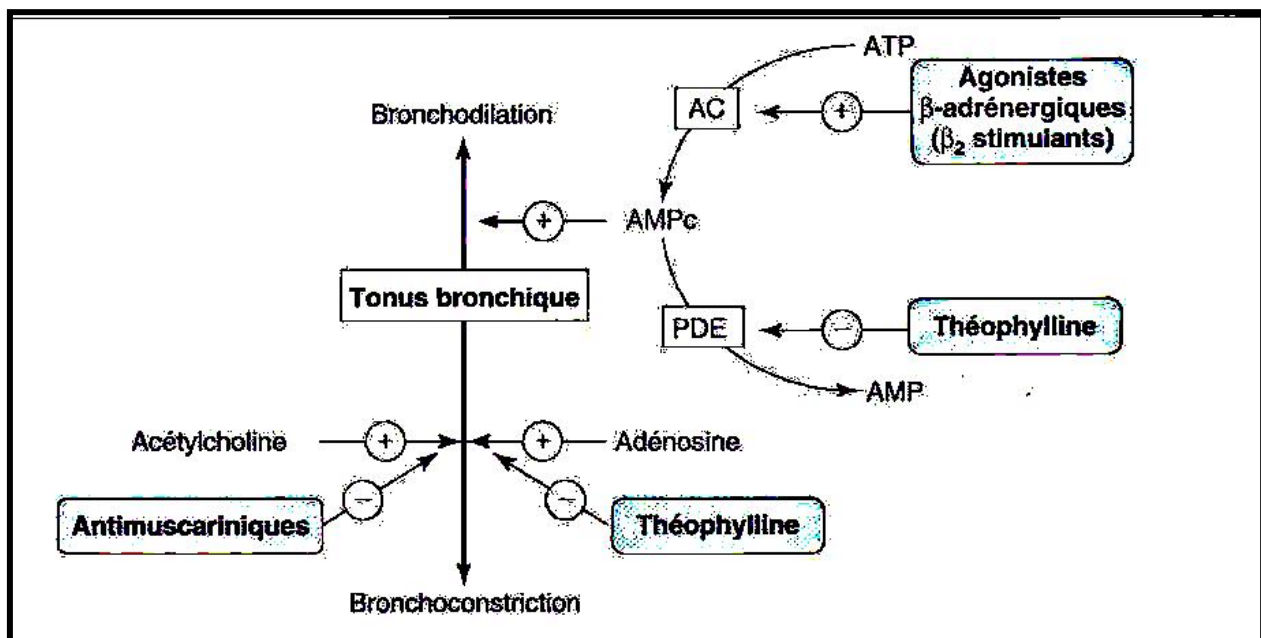


fig2 : Mécanisme d'action des bronchodilatateurs (KATZUNG)

4- LES BRONCHODILATATEURS

4-1- Mécanisme d'action

4-1-1 Bêta2-stimulants

- ❖ Les **bêta2**-stimulants sont des puissants broncho-dilatateurs sélectifs du muscle bronchique. Les récepteurs **bêta2** sont présents sur les gros troncs bronchiques et les bronchioles, ainsi qu'au niveau des glandes à mucus au niveau des bronches. Mais il n'existe pas de preuve d'une innervation sympathique à ce niveau.
- ❖ La fixation de l'agoniste **bêta2** sur le récepteur engendre une activation de l'adényl cyclase avec augmentation de la concentration intracellulaire de l'AMPcyclique.

Cela entraîne la phosphorylation de la kinase de la chaîne légère de la myosine, ce qui aboutit à une relaxation du muscle lisse bronchique.

- ❖ Les **bêta2**-stimulants peuvent également stimuler la sécrétion de mucus périphérique et augmenter la clairance mucociliaire ce qui permet d'évacuer le contenu des bronches.
- ❖ Ils améliorent la sécrétion du surfactant ce qui entraîne la prévention des atélectasies des petites bronchioles distales fréquentes chez les asthmatiques.
- ❖ Ils diminuent la perméabilité vasculaire permettant de lutter contre l'œdème bronchique.
- ❖ Il existe des récepteurs **bêta2** au niveau des mastocytes. Leur stimulation entraîne une inhibition de la libération de l'histamine à l'origine d'un effet uniquement préventif. Une fois la crise est déclenchée, les **bêta2**-mimétiques ne sont plus efficaces.
- ❖ Les **bêta2**-mimétiques constituent un traitement de référence de l'asthme. Les effets cardiaques directs sont modestes et peuvent être observés pour des posologies élevées.

4-1-2 Les parasympholytiques

Ils bloquent l'action de l'acétylcholine à ce niveau. En effet, les médiateurs de l'allergie mettent en jeu un réflexe parasympathique à partir de récepteurs à l'irritation au bout duquel il existe une libération d'acétylcholine qui participe à la bronchoconstriction.

Ces dérivés atropiniques comportent un ammonium quaternaire dans leur structure leur permettant d'être peu ou pas absorbés au niveau bronchique permettant un effet local prédominant. Les effets indésirables générés de type parasympatholytique seront donc réduits.

Des dérivés ammonium quaternaire ayant une activité atropinique : Ipratropium (ATROVENT*) et Oxitropium (TERSIGAT*)

4-1-3 La théophylline :

La théophylline est un alcaloïde présent dans de nombreux végétaux (thé, café, chocolat). C'est une base xanthique : diméthyl-xanthine qui agit principalement sur les bronches. La caféine est une triméthyl-xanthine qui stimule principalement le système nerveux central.

a- Mécanismes d'action de la théophylline

Elle inhibe la phosphodiesterase (PDE) permettant une augmentation une augmentation de l'AMPcyclique intracellulaire. Cet effet peut expliquer la stimulation cardiaque et la relaxation du muscle lisse produites par ce médicament. Mais cette inhibition nécessite des concentrations élevées de théophylline.

La théophylline est un antagoniste des récepteurs à l'adénosine qui est un médiateur au niveau du muscle bronchique.

b- Propriétés pharmacologiques

La théophylline diminue la perméabilité vasculaire entraînant une diminution de l'œdème bronchique.

La théophylline diminue la fatigabilité des muscles squelettiques et renforce la contractilité surtout du diaphragme.

Elle inhibe la libération de médiateurs mastocytaires à l'origine d'un effet bénéfique lors de l'administration préventive.

Elle accroît la clairance mucociliaire en stimulant les cils vibratiles de la muqueuse bronchique.

Au niveau des centres bulbaires respiratoires elle est utilisée en pédiatrie pour lutter contre l'apnée du nouveau-né. Au niveau du système nerveux central, elle a un effet excitateur moins important qu'avec la caféine.

Elle a un effet anti-inflammatoire et immunomodulateur. En effet, elle inhibe l'activation des neutrophiles. Elle inhibe aussi la libération des radicaux libres oxygénés par les monocytes périphériques et les macrophages alvéolaires.

Au niveau des artères coronaires, la théophylline augmente le flux sanguin des artères coronaires. Cet effet est jugé inutilisable en clinique humaine dans la mesure où l'augmentation de l'apport local d'oxygène est inférieure à l'accroissement de la consommation (coronarodilatateur malin).

La théophylline stimule le travail cardiaque directement et indirectement par augmentation des catécholamines. Cette augmentation est aussi nécessaire au niveau des bronches.

4-2- Pharmacocinétique

4-2- 1 Bêta2-mimétiques :

Par voie orale ils ont une biodisponibilité réduite en raison d'une résorption intestinale incomplète et d'une conjugaison lors du passage hépatique. Les **bêta2** sélectifs ont une longue durée d'action par voie orale en les comparant aux **bêta**-stimulants non sélectifs.

Par voie orale, ces produits provoquent une bronchodilatation équivalente à celle produite par l'isoprénaline. Elle est maximale au bout de 30min et persiste durant 3 à 4 heures. Ils peuvent aussi être administrés par voie sous-cutanée.

Le salbutamol (VENTOLINE®), la terbutaline (BRICANYL®), le Fenoterol (BEROTEC®) sont disponibles sous forme de nébuliseurs doseurs.

Les salmeterol (SEREVENT®) et le Formotérol (FORADIL®) sont des formes inhalées à action longue (12h).

Bêta-2-agonistes de court délai d'action

Délai et durée d'action

Les **bêta** 2-agonistes de court délai d'action(B2CDA) agissent par définition rapidement, presque instantanément. Il faut qu'ils répondent à la question de l'urgence, du symptôme aigu, en particulier dans l'asthme. De l'ordre de la minute, la bronchodilatation qu'ils induisent suggère une liaison forte et rapide au récepteur. Il ne faut pas confondre entre la rapidité d'action et la durée d'action. Ainsi, le formotérol et l'indacatérol, qui ont des durées d'action longue (respectivement 12 heures et 24 heures), agissent aussi rapidement que le salbutamol et peuvent donc être considérés comme des B2CDA.

Molécules disponibles

La première molécule dans sa classe est le salbutamol. Les autres molécules qui peuvent être utilisées sont: fénotérol, terbutaline, formotérol, indacatérol, adrénaline.149

Indications

Traitements à la demande, que ce soit dans l'asthme ou la BPCO. Plus précisément, il s'agit du traitement de la crise (y compris l'asthme aigu grave). Ils ne sont pas justifiés en prescription régulière, où ils ont largement démontré leur infériorité en termes cliniques, fonctionnels, et à long terme en comparaison avec notamment des B2LDA. Dans l'asthme, il faut se concentrer sur le contrôle de la maladie, et la stratégie ne comporte à aucun endroit l'utilisation d'un B2CDA en traitement régulier. Mieux, une utilisation importante de B2CDA révèle un manque de contrôle de la maladie, sorte de baromètre. Dans la BPCO, ils sont proposés également à la demande, uniquement en cas de symptômes, à partir du stade 2 de la classification actuelle. La présence fréquente de comorbidités cardiovasculaires doit faire utiliser ces traitements en respectant cette indication.

Bêta-2-agonistes de longue durée d'action

Délai et durée d'action

Les bêta-2-agonistes de longue durée d'action (B2LDA) se différencient des B2CDA par un effet persistant sur 12 heures pour la première génération (salmétérol, formotérol) et même sur 24 heures pour les plus récents (indacatérol, puis vinantérol). Cet effet est lié à des propriétés physicochimiques différentes. Le salmétérol ou l'indacatérol s'insèrent dans la bicouche lipidique et sont lentement relargués sur le récepteur dès que celui ci est libre, tandis que le formotérol reste durablement liés au récepteur.

Molécules disponibles

Le salmétérol est essentiellement utilisé en pratique en association avec un corticostéroïde inhalé (CSI). Des données initiales faisaient état d'un risque de «masquer » les symptômes de la crise d'asthme et donc de retarder la prise en charge en particulier par les stéroïdes. Il est utilisé par inhalation en deux prises par jour.

Le formotérol est utilisé également essentiellement en association. Sa durée d'action en fait donc un B2LDA, mais au court délai d'action, ce qui a conduit à un schéma thérapeutique innovant visant à faciliter l'observance thérapeutique, c'est-à-dire le même traitement utilisé en traitement de fond (CSI + formotérol matin et soir) et en cas de crise, réalisant un surdosage en CSI potentiellement bénéfique. L'indacatérol est très rapidement efficace et induit une bronchodilatation soutenue sur 24 heures. Il semble prometteur dans la BPCO où les lésions prédominent dans les voies aériennes distales par un dispositif d'inhalation optimisant la délivrance pulmonaire.

4-2-2 Théophylline :

La pharmacocinétique de la théophylline subit des variations inter et intra individuelles. Après administration orale, la résorption est complète. Sa biodisponibilité est de 100%. La vitesse de résorption varie en fonction de la forme pharmaceutique.

La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 50 à 60%. Elle traverse le placenta et se trouve dans le lait maternel. Elle est métabolisée par le foie.

Son métabolisme dépend de l'âge et d'autres facteurs (tabac, insuffisance hépatique..). La demi-vie plasmatique est de l'ordre de 5 à 7 heures chez l'adulte et de 2 à 5 heures chez l'enfant. Elle est augmentée chez le prématuré.

4-2-3- Les parasympatholytiques

La fraction déglutée est résorbée au niveau intestinal dans une proportion de 15%.

4-3- Effets indésirables

4-3-1 Bêta2 stimulants

A forte dose, **la spécificité des récepteurs se perd et peuvent ainsi stimuler les récepteurs bêta1 ce qui peut donner des troubles cardiaques, avec augmentation de la fréquence et de l'excitabilité cardiaque.**

Les effets indésirables des B2CDA les plus fréquemment rapportés sont bénins et en général diminuent avec le temps : tremblement des extrémités et tachycardie.

Un phénomène d'accoutumance avec les B2CDA peut survenir lors d'un traitement chronique avec tendance vers l'augmentation des doses. Les récepteurs trop stimulés

deviennent moins fonctionnels. C'est le down régulation. Le patient doit être averti pour ne pas tenter d'augmenter les doses sans avis médical.

Le risque toxique avec la voie locale est moins grave que celui avec la voie générale. Cependant, dans l'asthme aigu grave où des posologies très élevées de B2CDA peuvent être utilisées (y compris par voie intraveineuse continue), des troubles métaboliques (hypokaliémie, hyperglycémie, majoration d'une acidose lactique) sont à surveiller.

Les effets indésirables des B2LDA sont les mêmes que les B2CDA, mais en général moins aigus et soutenus : céphalées, tremblements, tachycardie. Plus rarement, des effets d'hypersensibilité peuvent apparaître avec les produits actifs ou plus fréquemment leurs excipients. Hyperglycémie et hypokaliémie sont des complications métaboliques très rares, mais à surveiller potentiellement.

4-3-2 Théophylline

Le monitoring plasmatique de la théophylline permet une meilleure utilisation avec une bonne tolérance. Ce monitoring est justifié par le fait que la théophylline présente :

- ❖ Une bonne corrélation entre le taux plasmatique et l'efficacité thérapeutique.
- ❖ Une variabilité inter et intra individuelle quant à sa vitesse d'élimination.
- ❖ Et un faible coefficient chimiothérapeutique.

Les concentrations plasmatiques recherchées sont comprises entre 8 et 15mg/l. A partir de 15mg/l commencent les effets indésirables :

- ❖ Digestifs : nausée, vomissement, anorexie
- ❖ Cardiaques : tachycardie, extrasystoles
- ❖ Troubles neurologiques :
 - ❖ Au début : céphalée, insomnie, anxiété, nervosité.
 - ❖ A partir de 30mg/l apparaissent des tremblements avec irritabilité.
 - ❖ A partir de 40mg/l, des crises convulsives peuvent apparaître surtout chez l'enfant.

4-3-3 Dérivés parasympatholytiques

- ❖ Un dépôt d'aérosol dans la bouche cause fréquemment un assèchement local.
- ❖ Les effets indésirables dus à un passage dans la circulation générale incluent une rétention urinaire, une tachycardie, une perte de l'accommodation visuelle et une agitation.

4-4- Utilisation pratique

4-4-1 Bêta2-stimulants :

Aérosol : Actuellement, ce sont surtout les formes aérosols qui sont les plus utilisées en chronique ou lors de traitement des crises. Ils ont une meilleure durée d'action. Les formes locales (aérosol) deviennent inactives lorsqu'il existe une bronchorrhée abondante.

Les formes orales sont utilisées dans le traitement au long cours et surtout chez l'enfant.

Les formes injectables sont utilisées dans le traitement de la crise et l'état de mal asthmatique.

4-4-2 La théophylline

- ❖ Théophylline ordinaire
- ❖ Théophylline à libération prolongée (LP). Son métabolisme hépatique est fortement influencé par les inducteurs (phénobarbital, rifampicine, carbamazépine, phénytoïne) et les inhibiteurs enzymatiques (cimetidine – macrolides : ERYTHROMYCINE®) avec risque de toxicité.

La théophylline est indiquée dans le traitement curatif et préventif de la crise d'asthme et dans les broncho-pneumopathies obstructives.

La caféine est préférée dans le traitement de l'apnée prolongée du nouveau-né et du prématuré.

4-4-3 Dérivés parasympholytiques

Les dérivés parasympholytiques sont utilisés comme traitement d'appoint de la crise d'asthme.

Ils sont associés aux bêta2-stimulants dans l'asthme aigu sévère.

4-5- Contre-indications

4-5-1 Bêta2 stimulants

- Insuffisance coronaire
- Trouble du rythme ventriculaire

4-5-2 Théophylline :

- Trouble du rythme cardiaque
- Antécédents convulsifs

- HTA.
- Insuffisance coronaire
- Insuffisance hépatocellulaire
- Hyperthyroïdie

4-5-3 Dérivés parasympholytiques

- Glaucome à angle fermé
- Adénome de la prostate.

5- LES GLUCOCORTICOÏDES INHALES

Les glucocorticoïdes inhalés sont les anti-inflammatoires indiqués en première intention dans l'asthme persistant. Sous réserve d'une administration quotidienne, le bénéfice thérapeutique obtenu se traduit par une diminution de la fréquence et de la sévérité des exacerbations, une réduction de l'hyperréactivité bronchique non spécifique et par une amélioration des paramètres fonctionnels ventilatoires (VEMS, DEMM).

5-1-Molécules utilisées par voie inhalée

Les molécules actuellement disponibles sont :

Béclométasone ,Budésonide, Ciclesonide, Fluticasone, Mométasone

Ils peuvent être administrés seuls ou pour certains associés avec un bronchodilatateur β_2 -agoniste de longue durée d'action, en fonction de la sévérité de l'asthme ou pour certains dans la broncho-pneumopathie chronique obstructive avec exacerbations répétées malgré un traitement bronchodilatateur.

Associations fixes corticoïde / β_2 -agoniste de longue durée d'action :

Fluticasone-Salmétérol: SERETIDE® (100/50 μ g; 250/50 μ g; 500/50 μ g)

Budésonide-Formotérol : SYMBICORT® (100/6 μ g; 200/6 μ g; 400/12 μ g).

L'administration de corticoïdes par voie inhalée permet d'obtenir des concentrations bronchiques élevées, responsables des effets cliniques, et des concentrations plasmatiques faibles, à l'origine des effets indésirables systémiques. La diminution de la taille des particules inhalées de 3 à 1 μ g permet d'augmenter le dépôt bronchique et change de ce fait l'équivalence de doses (tableau 1).

Tableau 1 : équivalence des corticoïdes inhalés

	Dose Faible	Dose Moyenne	Dose Forte

Béclométasone 3 µm	200-500 µg/jour	>500-1000 µg/jour	> 1000 µg/jour
Béclométasone 1 µg	100-200 µg/jour	>200-400 µg/jour	>400 µg/j
Budésonide	200-400 µg/jour	400-800 µg/jour	> 800 µg/jour
Fluticasone	100-250 µg/jour	250-500 µg/jour	> 500 µg/jour
Mométasone	100-200 µg/jour	>200-400 µg/jour	>400 µg/jour
Ciclésonide 8	0-160 µg/jour	>160-320 µg/jour	>320 µg/jour

5-2-Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action au niveau des cellules bronchiques n'est pas spécifique par rapport aux autres organes.

Au niveau bronchique, les glucocorticoïdes agissent sur de nombreux types cellulaires impliqués dans la réaction inflammatoire des voies aériennes : lymphocytes, mastocytes, cellules musculaires lisses bronchiques, polynucléaires éosinophiles. Ils inhibent de la transcription des cytokines pro-inflammatoires.

Les corticoïdes inhibent la production des médiateurs de l'inflammation. En effet, les corticoïdes diminuent la synthèse de l'acide arachidonique en stimulant la transcription de la lipocortine-1, une protéine qui possède une activité anti-phospholipase A2.

5-3-Pharmacocinétique

Technique d'inhalation : aérosol-doseur avec ou sans chambre d'inhalation, inhalateur de poudre.

Comme pour tout traitement inhalé, la technique d'inhalation est un élément important de l'efficacité clinique.

Devenir : 80 % sur l'oropharynx, 10 % sur le plastique, 10 % sur les bronches, 1 % passage systémique.

La fraction déposée dans les bronches, responsable des effets utiles en clinique, représente 10 à 40% de la dose inhalée en fonction de la taille des particules et de la technique d'inhalation. La fraction déposée sur l'oropharynx et déglutie (varie de 60 à 90%) est absorbée par le système digestif et les molécules choisies sont caractérisées par un important effet de premier passage hépatique afin de réduire l'exposition systémique par cette voie.

Les caractéristiques pharmacocinétiques différentes des corticoïdes inhalés impliquent la prise en compte d'équivalence de doses entre les molécules.

Une posologie journalière de 1000 µg de béclométhasone forme standard à 3 µm correspond à 800 µg de budésonide, 500 µg de fluticasone, 400 µg de mométhasone, 400 µg de béclométhasone 1 µm, 320 µg de ciclesonide.

5-4-Effets indésirables

5-4-1 Effets indésirables généraux

La faible proportion de médicament atteignant la circulation systémique est toutefois susceptible d'induire des **effets indésirables généraux** pour les plus fortes doses.

L'amincissement cutané et les hématomes sous-cutanés sont peu graves mais fréquents. L'insuffisance surrénalienne biologique et la raréfaction du tissu osseux sont des effets qui ont un potentiel de gravité important mais dont la prévalence n'est pas clairement établie.

La freination du fonctionnement de la glande surrénale et le retentissement sur le métabolisme osseux peuvent survenir en cas d'administration prolongée à forte doses.

La recherche systématique d'une posologie minimale efficace en fonction du contrôle de l'asthme permet de s'affranchir de tels effets indésirables généraux.

5-4-2 Effets indésirables locaux

Les effets indésirables locaux sont fréquents mais bénins :

- Candidose oropharyngée
- Gêne pharyngée, raucité voix, dysphonie
- Réactions hypersensibilité cutanée (exceptionnelle)

La candidose buccale et la gêne pharyngée sont facilement prévenues par le rinçage de la bouche après inhalation.

5-5-Utilisation pratique

Les corticoïdes inhalés sont le traitement anti-inflammatoire de référence dans l'asthme. Leur administration quotidienne permet de réduire la fréquence des exacerbations d'asthme, avec des effets secondaires le plus souvent négligeables. Ils ne constituent en aucun cas le traitement de la crise d'asthme, qu'ils soient administrés par aérosol-doseur ou par voie nébulisée.

Les molécules sont indiquées dans le traitement continu de l'asthme persistant. Les consensus internationaux recommandent de moduler la posologie des corticoïdes inhalés, initialement en fonction de la sévérité de la maladie puis selon le contrôle de la maladie asthmatique.

Aucun corticoïde inhalé n'a démontré son intérêt et n'a donc d'indication seul dans la BPCO.

Les associations fixes corticoïde / β 2-agoniste de longue durée d'action sont réservés aux asthmes persistant modéré et sévère et en deuxième intention dans la BPCO sévère mal contrôlée malgré l'utilisation de bronchodilatateurs en continu.

5-6-Contre-indications

En pratique clinique, il n'existe pas de contre-indication absolue à la prise de corticoïde inhalé, hormis de rares cas d'allergie grave à l'un des constituants.

6- ANTAGONISTES SPECIFIQUES DES RECEPTEURS AUX LEUCOTRIENES (LTD4):

Montelukast : SINGULAR®

Le blocage des récepteurs LT1 se traduit par une inhibition de la bronchoconstriction avec amélioration de VEM et une diminution des éosinophiles dans le sang et les sécrétions bronchiques.

Il est indiqué dans l'asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par la corticothérapie inhalée et les bêta2-stimulants.

7- AUTRES MEDICAMENTS DE L'ASTHME

- **Cromoglycate de sodium: Lomudol®**

Présentation: poudre à inhaler; capsules spéciales avec appareil d'inhalation.

Le Cromoglycate de sodium a une action purement préventive par inhibition de la dégranulation des mastocytes et des basophiles. Il s'oppose à la synthèse et à la libération de substances spasmogènes.

- **kétotifène: Zaditen®**: C'est un inhibiteur des récepteurs H1 à l'histamine (Anti-H1).

Ces deux médicaments n'ont aucun effet si la crise est déjà déclenchée. Ils sont peu efficaces, ils ne sont pas utilisés en première intention.

8- NOUVELLES MOLECULES: Biothérapie ou thérapie ciblée

8-1- Omalizumab: XOLAIR® inj. en SC

C'est un anticorps monoclonal anti-IgE humanisé. Il est préconisé pour les cas d'asthme allergique sévère avec des taux d'IgE élevés non contrôlés par une corticothérapie systémique au long cours.

Indications Et Utilisation Clinique

XOLAIR® (omalizumab) est indiqué :

- chez les adultes et les adolescents (de 12 ans et plus) atteints d'asthme persistant modéré à grave qui ont obtenu un résultat positif à un test cutané ou à une épreuve de réactivité in vitro après avoir été exposés à un pneumallergène apériodique, et dont les symptômes ne sont pas parfaitement maîtrisés au moyen d'une corticothérapie en inhalation. Il a été démontré que XOLAIR® diminue de façon significative la fréquence des crises d'asthme et améliore la maîtrise des symptômes asthmatiques chez ces patients.
- dans le traitement des adultes et des adolescents (de 12 ans et plus) présentant une urticaire chronique idiopathique (UCI) chez qui les symptômes persistent malgré la prise d'antihistaminiques H1.

Pharmacocinétique

La biodisponibilité absolue de l'omalizumab administré par voie sous-cutanée s'établit en moyenne à 62 %. Suite à l'administration d'une dose unique par voie sous-cutanée à des adultes et à des adolescents asthmatiques, l'absorption de l'omalizumab s'est faite lentement et les concentrations plasmatiques ont été atteintes au bout de 7 à 8 jours en moyenne. L'élimination de l'omalizumab est tributaire des IgG, de sa fixation spécifique au ligand cible (IgE) et de la formation de complexes avec ce dernier. Pour être éliminées, ces complexes doivent être dégradés par le système réticulo-endothélial (RES) et les cellules endothéliales du foie.

Effets indésirables

Les réactions indésirables observées le plus souvent chez les patients traités par l'omalizumab comprennent les réactions au point d'injection, les infections virales, les infections des voies respiratoires supérieures, la sinusite, les céphalées et la pharyngite.

8-2- Mepolizumab

C'est un anticorps monoclonal anti-IL5 humanisé.

9-CONCLUSION

Les bronchodilatateurs constituent un groupe majeur de médicaments en pneumologie. Avec l'élargissement de la famille des bronchodilatateurs, la théophylline perd de plus en plus sa place.

Les stimulants sont de puissants bronchodilatateurs utilisés dans le traitement d'asthme et les dyspnées intermittents. En traitement prolongé, leur effet thérapeutique peut diminuer.

Lorsque la théophylline est utilisée, elle nécessite un monitoring plasmatique à cause de sa variabilité inter et intra individuelle et son faible index thérapeutique.

Les corticoïdes inhalés sont le traitement anti-inflammatoire de référence dans l'asthme.

Auto-évaluation formative :

1-Le monitoring plasmatique de la théophylline est justifié pour plusieurs raisons :

- a- il existe une corrélation entre le taux plasmatique et l'efficacité thérapeutique*
- b- le coefficient chimio-thérapeutique est bas*
- c- il existe une variation importante de métabolisme*
- d- il existe une variation importante de la demi-vie plasmatique*
- e- ce médicament est un auto-inducteur enzymatique*

2-Les B2 stimulants sont des bronchodilatateurs qui peuvent :

- a- augmenter la clairance mucociliaire
- b- améliorer la sécrétion du surfactant
- c- diminuer la perméabilité vasculaire
- d- renforcer l'activité du muscle diaphragmatique
- e- inhiber la libération de médiateurs mastocytaires

3-La théophylline est un bronchodilatateur qui agit en :

- a- inhibant la phosphodiesterase
- b- stimulant l'adénylcyclase
- c- bloquant les récepteurs à l'adénosine
- d- stimulant la phospholipase C
- e- stimulant la guanylatecyclase

LES ANTITUBERCULEUX

Objectifs éducationnels

- 1) Reconnaître les différents antituberculeux utilisés en première intention
- 2) Identifier le mécanisme d'action des antituberculeux
- 3) Citer les principaux paramètres pharmacocinétiques des antituberculeux
- 4) Énumérer les principaux effets indésirables des différents antituberculeux
- 5) Citer les contre-indications des antituberculeux
- 6) Reconnaître leurs précautions d'emploi
- 7) Reconnaître les antituberculeux utilisés en deuxième intention

1. Introduction

La tuberculose est une maladie infectieuse transmissible, le plus souvent due aux mycobactéries du complexe *tuberculosis*. Avec le schéma thérapeutique actuel, on observe toujours plus de deux millions de morts chaque année du fait de l'émergence de souches multi résistantes. Il est donc nécessaire de développer de nouvelles molécules pour faire face au nombre croissant de ces résistances et aux difficultés liées à la complexité du traitement actuel.

Il existe de nombreuses molécules en cours de développement, qu'il s'agisse de molécules appartenant à des familles déjà existantes ou totalement nouvelles.

2. Antituberculeux de première intention

Un traitement correct, bien conduit et bien suivi doit conduire à la négativation durable des examens bactériologiques. On ne débute jamais un traitement antituberculeux avant d'avoir obtenu la preuve bactériologique sur un examen de l'expectoration et d'un antibiogramme. Le traitement actuel de la tuberculose se compose d'une quadrithérapie (rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et éthambutol) pendant deux mois, suivis d'une bithérapie (rifampicine et isoniazide) pendant quatre mois.

Chaque médicament antituberculeux a une abréviation: E = éthambutol, H = isoniazide, R = rifampicine, Z = pyrazinamide, S = streptomycine.

2.1. Rifampicine

La famille des rifamycines regroupe la rifampicine, qui est le chef de file, la rifabutine et la rifapentine.

2.1.1. Spécialités

- Rifadine*
- Rimactan*

2.1.2. Spectre

Le spectre antibactérien de la rifampicine comprend :

- Les staphylocoques (*S. aureus* méti-R et méti-S, *S. epidermidis*)
- Les streptocoques (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*)
- Certains bacilles à Gram négatif (*N. meningitidis*, *H. influenzae*)
- Les bactéries à croissance intracellulaire mycobactéries, chlamydia, *Legionella* et *Brucella*.

2.1.3. Mécanisme d'action

La rifampicine est bactéricide sur le mycobactérium tuberculosis. Elle est bactéricide sur les bacilles extra- et intra cellulaires en phase de multiplication ou en phase de repos (quiescent). Elle inhibe l'ARN polymérase bactérienne. Elle agit à la fois sur les germes à multiplication rapide et à multiplication lente.

Il y a peu de phénomènes de résistance avec la rifampicine.

2.1.4. Pharmacocinétique

La rifampicine présente une très bonne biodisponibilité orale chez l'adulte. Le pic sérique survient entre la 2ème et la 3ème heure (t_{max}) après l'administration d'une dose unique de 600 mg. La prise simultanée d'aliments diminue l'absorption de la rifampicine, avec pour conséquence un allongement du t_{max}. C'est pour quoi la prise de la rifampicine doit être pris à distance des repas.

Elle diffuse bien dans tous les tissus avec une forte liaison aux protéines plasmatiques. Sa demi-vie est de 3 heures et elle diminue progressivement au cours des premières semaines de traitement pour se stabiliser à 2 heures. Après une prise orale, la fraction de l'antibiotique qui atteint la circulation générale est réduite en raison d'un effet de premier passage hépatique et de l'excrétion biliaire.

La rifampicine est métabolisée par le foie en un dérivé actif « rifampicine désacétylée » qui est excrété par voie biliaire mais ne subissant pas un cycle entéro-hépatique dans le cas normal sauf en cas de saturation du processus de déacétylation.

La rifampicine est un inducteur enzymatique. Elle peut accélérer son propre métabolisme. Elle est également excrétée essentiellement par voie biliaire et en petite quantité dans les urines, la salive, les larmes et la sueur ce qui explique la couleur rouge de ces sécrétions.

2.1.5. Indications

- Tuberculose : dans toutes ses formes pulmonaire et extra pulmonaire. Elle est active chez les patients immunodéprimés.
- Autres infections à mycobactéries sensibles
- Lèpre
- Brucellose
- Infections graves à staphylocoque ou à streptocoque
- Prophylaxie des méningites à méningocoques.

Posologies chez le tuberculeux

- 8 à 12 mg/kg/24h (sans dépasser 600 mg/j) chez l'adulte,
- 10 à 20 mg/kg/24h chez l'enfant,
- en une seule prise journalière à distance du repas.

2.1.6. Contre indications

- réaction d'hypersensibilité à la rifampicine
- porphyrie
- insuffisance hépatique sévère

2.1.7. Précautions d'emploi

- La toxicité hépatique accrue par l'association de l'isoniazide, de la rifampicine et du pyrazinamide: surveiller la fonction hépatique tous les 8 jours dans les premières semaines du traitement, et ensuite tous les 15 jours.
- Faire des NFS régulières
- Réduire la posologie si apparition de douleurs lombaires, d'un purpura ou d'une anémie
- Respecter la durée de traitement
- Eviter de l'utiliser chez la femme allaitante et chez la femme enceinte
- Adapter la posologie en cas d'association avec les contraceptifs oraux, les anticoagulants oraux, la cyclosporine, les corticoïdes, les digitaliques, les anti-mycosiques et la théophylline (diminution de leur efficacité).

2.1.8. Effets indésirables

La rifampicine est généralement bien tolérée. Les effets indésirables sont estimés à 4 à 5 % et sont de nature et de gravité extrêmement variables. La rifampicine peut être responsable de réactions d'ordre toxique ou de réactions d'ordre immunoallergique. Lorsque celles-ci surviennent au cours d'un traitement quotidien, elles sont, le plus souvent, bénignes (élévation modérée des enzymes hépatiques, trouble gastro-intestinaux, éruptions cutanées bénignes). Les effets indésirables graves sont essentiellement observés au cours de traitements discontinus et se manifestent par une insuffisance rénale aiguë, une anémie hémolytique et un état de choc.

- Réactions cutanées modérées : rougeur, démangeaison

- Troubles gastro-intestinaux : anorexie, ballonnement, diarrhée, nausée, vomissements
- Augmentation précoce, modérée et transitoire des transaminases au cours des premières semaines. Elle est favorisée par l'âge, l'augmentation des doses, l'atteinte hépatique préexistante et par l'association avec l'isoniazide.
- La rifampicine est susceptible d'entraîner une cholestase hépatique par compétition avec la bilirubine.
- Perturbation du cycle menstruel
- Syndrome grippal : fièvre, frisson, céphalée (favorisé par la prise intermittente de la rifampicine)
- Trouble de la respiration
- Baisse de la tension artérielle.
- Anémie, leucopénie
- Coloration des sécrétions en rouge (les crachats, les larmes, l'urine.) et les lentilles de contact.

2.2. Isoniazide (INH) (Rimifon*)

2.2.1. Mécanisme d'action :

L'isoniazide est un antibiotique bactéricide agissant électivement sur le bacille de Koch en intra et en extra cellulaire en croissance ou au repos. Il inhibe la synthèse des acides myoliques qui sont des composants essentiels des parois cellulaires mycobactériennes.

2.2.2. Pharmacocinétique

L'INH est caractérisé par :

- Une résorption rapide avec une biodisponibilité proche de 100 %
- Une concentration maximale sérique (Cmax) de 1 à 2,5 mg/L obtenue à la 3ème heure
- Une fixation faible aux protéines plasmatiques
- Une diffusion facile dans les tissus, les liquides biologiques et le milieu intracellulaire notamment les macrophages
- Un métabolisme hépatique par une N-acétyltransférase en acétylisoniazide lui même hydrolysé en acétylhydrazine et acide isonicotinique. Une faible partie de l'INH est transformée par les cytochromes P450 en hydrazine responsable de l'hépatotoxicité de l'INH (figure).
- Chez l'acétyleur lent en particulier en cas d'association à la RIF (inducteur des cytochromes P450), la formation de ce métabolite hépatotoxique est probablement augmentée (figure). Le phénotype acétyleur lent favorise la toxicité hépatique induite par l'isoniazide.

- Le métabolisme hépatique par acétylation est variable selon les individus du fait d'un polymorphisme génétique permettant de définir deux phénotypes d'acétylation : acétyleurs lents (60% des caucasiens) et acétyleurs rapides (60% de la race noire).
- Une élimination rénale intéressante pour une faible part l'INH sous forme inchangée (10 à 30 % selon le phénotype d'acétylation) et ses métabolites pour environ 70 %.
- l'INH passe dans le lait maternel. Dans la mesure du possible, il est préférable d'arrêter l'allaitement pendant le traitement.

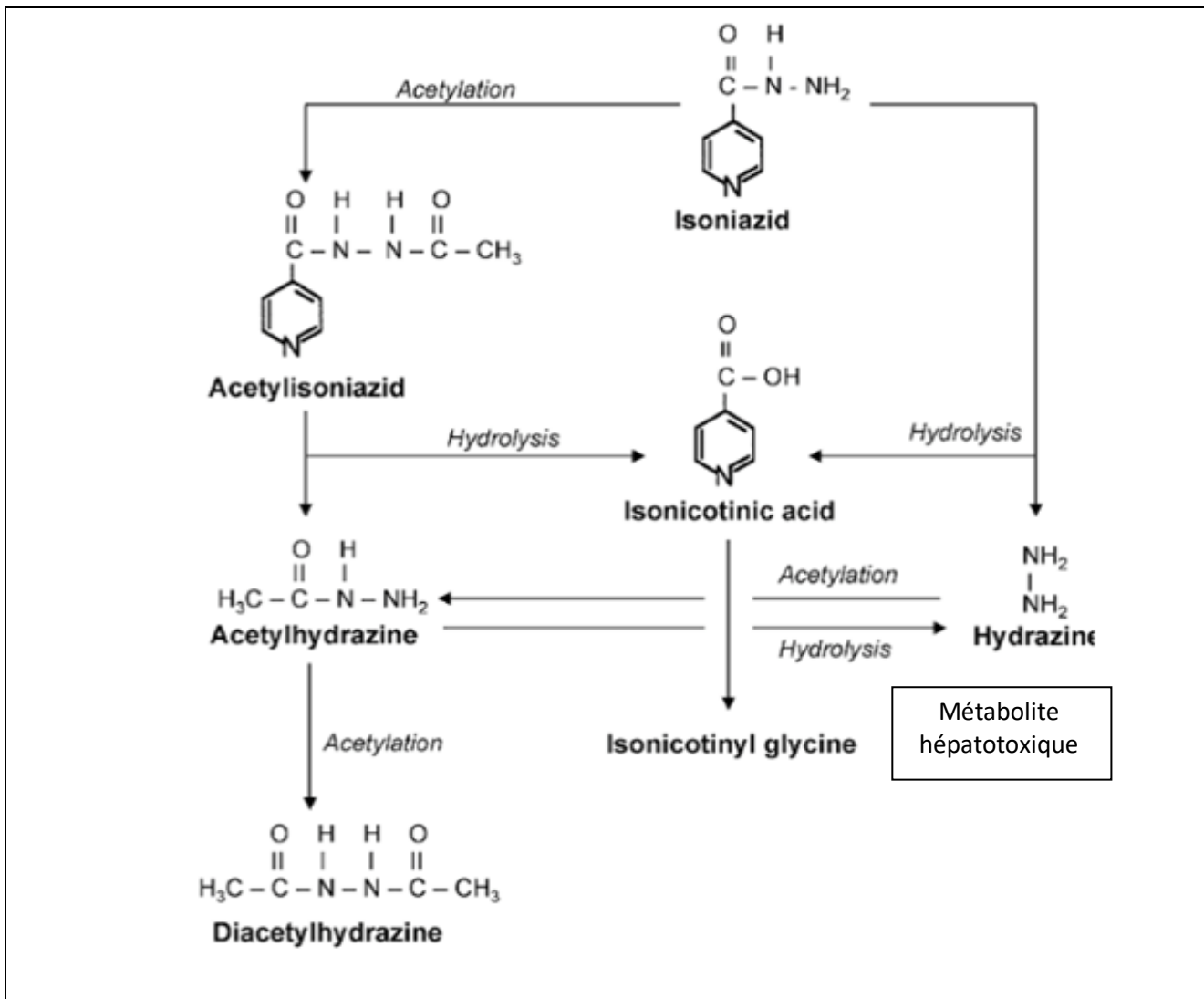


Figure : Métabolisme de l'isoniazide.

La dose d'INH est ajustée, selon le profil d'acétylation du patient, de façon à obtenir une concentration comprise entre 1 et 2 mg/L, 3 heures après la prise orale d'Isoniazide.

L'indice d'acétylation se calcule de la façon suivante :

$$I_3 : \text{Indice d'acétylation} = \frac{\text{Concentration à la 3}^{\text{ème}} \text{ h (mg/ml)} + 0,6}{\text{Dose (mg)}} \times 100$$

Dose (mg/Kg)

La dose ajustée se calcule de la façon suivante :

$$\text{DA: Dose ajustée (DA)} = \frac{\text{Poids (Kg)} \times (0,6 + C_s)}{I_3} \quad (\text{mg})$$

Avec C_s : concentration souhaitée.

2.2.3. Indications

L'isoniazide est utilisé dans la tuberculoses de primo infection ou en rechute. Il est très efficace dans la première phase de bactéricide intensive des germes à multiplication rapide.

Posologie

- En général:
 - Adulte: 4-6 mg/kg (sans dépasser 300 mg/j)
 - Enfant: 10mg/kg/jour
 - en 1 seule prise le matin à jeun
- Monitoring thérapeutique:
 - Concentration plasmatique de l'INH à la 3^{ème} h: 1-2µg/ml
 - Détermination de l'indice d'acétylation: lent ou rapide
 - Calcul de la dose ajustée

2.2.4. Contre indications

- Une hypersensibilité à l'isoniazide
- Insuffisance hépatique sévère.

2.2.5. Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, anorexie et douleurs épigastriques
- Arthralgie et myalgie
- L'isoniazide peut être à l'origine de lésions cutanées à type d'acné, de rash érythémateux et de réactions de photosensibilité.
- Neurotoxicité : neuropathie périphérique qui peut être évitée si administration concomitante de vitamine B6. Les neuropathies périphériques seraient plus fréquentes chez les acétylateurs lents, les sujets dénutris, diabétiques, infectés par le VIH, insuffisants rénaux et alcooliques ainsi que chez les femmes enceintes et allaitantes.
- Troubles neuro-psychiques : excitation, euphorie, insomnie, fièvre, crises convulsives.

- L'atteinte hépatique induite par l'isoniazide est généralement imprévisible et de type cytolytique. Il s'agit le plus fréquemment d'une augmentation modérée des taux des transaminases sériques. Elle s'observe chez 10 à 20 % des malades prenant de l'isoniazide seul. Cette fréquence est plus élevée en cas d'association à la rifampicine. Cependant, la fréquence de survenue d'une hépatite symptomatique est nettement inférieure, elle varie de 0,5 à 2 % des malades sous isoniazide seul et de 2,5 à 6 % en cas d'association à la rifampicine. L'hépatite de type mixte est beaucoup plus rare et survient généralement dans les trois premiers mois du traitement. Elle peut être associée à des signes d'hypersensibilité. L'atteinte hépatique secondaire à l'isoniazide est régressive à l'arrêt du traitement, l'évolution mortelle est exceptionnelle. La prise d'alcool, l'âge avancé et le phénotype acétyleur lent constituent les principaux facteurs favorisant de la toxicité hépatique induite par l'isoniazide.

2.2.6. Interaction médicamenteuse

L'isoniazide est un inhibiteur puissant des cytochromes P450. Il s'en suit une diminution du catabolisme hépatique de médicaments éventuellement associés (antivitamine K, phénytoïne, carbamazépine, stavudine, kétoconazole) et se produit une élévation de leurs concentrations plasmatiques avec risque de toxicité.

Si l'isoniazide ne modifie pas le métabolisme de la rifampicine, celle-ci induit celui de l'isoniazide avec risque d'accumulation de métabolites hépatotoxiques expliquant la potentialisation de l'hépatotoxicité de l'isoniazide par la rifampicine

2.2.7. Précautions d'emploi

- Monitoring plasmatique de l'INH d'autant plus qu'il est souvent associé à d'autres antituberculeux, dont un inducteur enzymatique, la Rifampicine, susceptible de modifier son métabolisme.
- Surveiller très régulièrement la fonction hépatique toutes les semaines ensuite tous les mois. Si les transaminases sont 10 fois supérieures à la normale, il faut arrêter le traitement.
- Surveiller la survenue des neuropathies périphériques : examen neurologique clinique.
- Diminuer la posologie en cas d'insuffisance rénale.
- Éviter l'isoniazide chez la femme enceinte dans les premiers mois sauf en cas de tuberculose très active. Il existe un risque hémorragique chez la mère et le fœtus en cas de traitement lors des dernières semaines de grossesse.
- Adapter la posologie en cas d'association avec les corticoïdes (l'activité de l'isoniazide sera diminuée), avec les antimycosiques (espacer la prise de 12 heures).

2.3. Ethambutol (Dexambutol*)

2.3.1. Mécanisme d'action

C'est un Antibiotique bactériostatique qui agit électivement sur les mycobactéries. Il inhibe la synthèse de l'arabinogalactane un composant essentiel de la membrane cellulaire des mycobactéries. Il est actif principalement sur les populations extra cellulaires de BK. Il augmente l'activité des médicaments lipophiles tels que la rifampicine et l'ofloxacine.

2.3.2. Indication

La seule indication de l'éthambutol est le traitement curatif de la tuberculose active et de la primo-infection symptomatique. L'éthambutol n'a pas sa place dans la chimioprophylaxie antituberculeuse.

Posologie

- Adulte 15 à 20 mg/kg/24h en prise unique le matin à jeun
- Enfant 25 à 30 mg/kg/24h
- Adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale

2.3.3. Pharmacocinétique

Il est administré par voie orale. Il est bien résorbé par le tube digestif. Sa demi vie est de 6 à 8 heures. Il diffuse bien dans tous les tissus et il est éliminé par les urines.

2.3.4. Effets indésirables

- Troubles oculaires: l'atteinte la plus fréquemment observée est la névrite optique rétrobulbaire. Son incidence passe de 3 % pour une posologie 25 mg/kg. Elle apparaît souvent dans un délai variant de 40 à 360 jours après le début du traitement ou 20 à 30 jours après l'arrêt de ce dernier. Cette atteinte est souvent bilatérale et implique l'ensemble maculopapillaire. Elle se manifeste par une baisse de l'acuité visuelle, des scotomes centraux et une perte de la vision de couleurs intéressant l'axe jaune-bleu. La symptomatologie apparaît, en général, dans l'ordre suivant : une dyschromatopsie suivie d'une baisse de l'acuité visuelle puis un scotome central, des altérations du potentiel évoqué visuel, pouvant aboutir à une atrophie optique. Cette atteinte peut être réversible en 3 à 12 mois si la prise de l'éthambutol a été interrompue au stade fonctionnel. Ainsi, la poursuite de l'utilisation du médicament est susceptible d'engendrer des lésions optiques irréversibles. Un tel effet indésirable nécessite une précaution pré thérapeutique comprenant un examen ophtalmologique avec un fond d'œil, un champ visuel avec vision des couleurs notamment chez les patients prenant des posologies dépassant 25 mg/kg et ceux candidats à un traitement prolongé au-delà de deux mois.
- Troubles digestifs : rares

- une hyperuricémie par compétition possible avec l'acide urique lors de son excrétion tubulaire. Cette hyperuricémie est rarement symptomatique.

2.3.5. Contre-indications

- Hypersensibilité à l'éthambutol
- Névrite optique

2.3.6. Précautions d'emploi

- Précéder la prescription d'éthambutol par un examen ophtalmologique (acuité visuelle, vision des couleurs, fond d'œil, champ visuel). Cet examen se fait deux fois dans le premier mois puis tous les deux mois.
- Adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale.

2.4. Pyrazinamide(Pirilène*)

2.4.1. Mécanisme d'action

Le pyrazinamide est actif sur le mycobactérium africanum et sur le mycobactérium tuberculosis. Il n'est pas actif sur les autres mycobactéries. Il est bactéricide sur les bacilles intracellulaires dits « quiescents » et sur les bacilles à métabolisme lent contenus dans le caséum. Pour être actif, le pyrazinamide nécessite un pH acide et la présence d'une pyrazinamidase (codée par le gène pncA) qui permet de transformer le pyrazinamide en acide pyrazinoïque, le composé actif, qui agirait en inhibant la synthèse des acides gras à chaînes courtes du BK.

2.4.2. Pharmacocinétique

Son absorption digestive est rapide avec une biodisponibilité proche de 100 %. Le t_{max} est atteint après 3h et reste stable jusqu'à la 6ème heure. La fixation aux protéines plasmatiques est très faible. Le pyrazinamide diffuse facilement dans les tissus (poumon, foie, rein), pénètre dans les macrophages. En effet, il n'agit qu'en milieu acide l'intérieur des macrophages et il est actif uniquement sur les bacilles persistants à croissance lente (activité stérilisatrice).

La désamination du pyrazinamide par le foie forme de l'acide pyrazinoïque qui lui-même est transformé par la xanthine oxydase en acide 5-hydroxypyrazinoïque. Il est éliminé par les reins où il entre en compétition avec celle de l'acide urique. Sa demi-vie est de 4 à 10 heures.

2.4.3. Effets indésirables

Le pyrazinamide serait le plus fréquemment responsable d'effets indésirables parmi les médicaments de la chimiothérapie antituberculeuse. Plusieurs organes sont susceptibles de subir la toxicité du pyrazinamide.

- Toxicité hépatique dose dépendante: L'hépatite cytolytique est l'atteinte la plus fréquente. Elle est imprévisible mais dose dépendante ce qui suggère son mécanisme plutôt toxique. Elle est estimée, pour une durée de traitement de

deux mois, entre 0,5 et 10 % d'hépatites symptomatiques selon les études et les associations médicamenteuses. Les hépatites secondaires au pyrazinamide sont, dans la grande majorité des cas, réversibles à l'arrêt du traitement. Toutefois, elles peuvent être graves voire fulminantes. Dans le cadre de l'association des trois principaux antituberculeux de première ligne (RIF, INH et PZA), l'élévation précoce des transaminases (15 jours) après l'instauration du traitement serait principalement imputable à la toxicité de l'INH potentialisée par la RIF. Cet effet est de moins bon pronostic lorsqu'il apparaît plus tardivement (après le premier mois de traitement), car il correspondrait plutôt à une hépatotoxicité du pyrazinamide.

- Hyperuricémie.
- Troubles digestifs : nausées, vomissements et anorexie.
- Allergies.
- Phénomène de photo sensibilisation (attention au soleil).
- Arthralgies : Elles sont très probablement en rapport avec une hyperuricémie induite par le médicament. En effet, l'acide pyrazinoïque, métabolite du pyrazinamide, entre en compétition avec l'acide urique au niveau de sa sécrétion tubulaire active provoquant une rétention de celui-ci et une augmentation de sa concentration sérique. Il a été décrit que l'hyperuricémie peut être responsable d'authentiques crises de goutte

2.4.4. Précautions d'emploi

Surveiller le bilan hépatique, le bilan rénal et l'acide urique (uricémie) tous les 8 jours pendant le premier mois puis tous les 15 jours.

2.4.5. Indications

- Traitement de la tuberculose uniquement
- son addition à la trithérapie classique (INH, RMP, EMB) a permis de réduire la durée du traitement à 6 mois.
- Il pénètre dans les macrophages et n'agit qu'en milieu acide. L'activité antibactérienne du PZA requiert une enzyme, la pyrazinamidase, qui est retrouvée dans les germes sensibles et non dans les germes résistants. Cette enzyme transforme le PZA en acide pyrazinoïque, qui a l'activité antibactérienne. Il a une faible action bactéricide précoce et agit uniquement sur les bacilles persistants à croissance lente (activité stérilisatrice). Seul, c'est l'antituberculeux susceptible de sélectionner le plus de BK résistants.

Posologie : Adulte : 25 à 30 mg/kg/j

• 2.4.6. Contres indications

- Insuffisance hépatique
- Insuffisance rénale

- Grossesse

2.5. Streptomycine (Streptomycine*)

• **2.5.1. Mécanisme d'action**

La streptomycine a une activité antimicrobienne identique aux autres aminosides. Elle est bactéricide. Elle est utilisée en association dans le traitement des infections à mycobactérium tuberculosis pour prévenir l'émergence de résistance.

• **2.5.2. Effets indésirables**

- Néphrotoxicité
- Ototoxicité
- Blocage neuromusculaire

• **2.5.3. Contre indications**

- Grossesse
- Allaitement
- Myasténie
- Hypersensibilité à la streptomycine

3. Antituberculeux de second intention

Il s'agit de médicaments anciens. Ces médicaments ne sont utilisés pour le traitement de la tuberculose que s'il y a :

- Une résistance aux antibiotiques de premier choix
- Absence de réponse clinique au traitement de premier choix
- Survenue d'effets indésirables majeurs.

3.1. Rifabutine (Ansapirine*)

3.1.1. Propriétés

- Spectre plus large.
- Active sur les mycobactéries multi résistantes.
- Possibilité de résistance croisée avec la rifampicine.

3.1.2. Effets indésirables

- Coloration en rouge des urines, des sels, des sécrétions (larmes) et de la peau.
- Myalgie.
- Arthralgie.
- Troubles digestifs : nausées.
- Modification du goût.
- Troubles hématologiques : thrombopénie, anémie.

3.1.3. Précaution d'emploi

- Surveiller la NFS et la fonction hépatique très régulièrement.
- Déconseillée chez la femme enceinte.

- Adapter la posologie si association avec les contraceptifs oraux qui peuvent perdre leur efficacité.

3.2. Fluoroquinolones

Ils peuvent être utilisés s'il y a une résistance ou une allergie à la rifampicine ou à l'isoniazide. Exemples : ofloxacine, levofloxacine...

3.3. Thioamides (éthionamide et protionamide)

Ils ont un spectre d'activité voisin de celui de l'isoniazide. Leur mécanisme d'action est encore inconnu. Ils ont une activité bactéricide.

Les thioamides sont administrés par voie orale sous forme de comprimés à délitement intestinal (mauvaise tolérance gastrique). Ils ont une bonne diffusion comme l'INH et sont éliminés par voie urinaire.

Les thioamides peuvent donner des effets indésirables de type digestifs (hyper sialorrhée, goût métallique, stomatite,...) ou hépatiques (augmentation des transaminases nécessitant la surveillance du bilan hépatique au cours du traitement).

3.4. Acide para-aminosalicylique (PAS)

C'est un analogue de l'acide para-amino-benzoïque. Il n'est pas commercialisé en France en tant qu'antituberculeux. Il inhibe la synthèse de l'acide folique. Il a une activité bactériostatique sur les bacilles du complexe tuberculosis. Mais il est inactif sur les mycobactéries atypiques. Ces principaux effets indésirables sont les intolérances digestives et les réactions d'hypersensibilités.

3.5. Cyclosérine

C'est un antibiotique à forte toxicité neuropsychique. La cyclosérine est un antibiotique à large spectre antibactérien. Il est actif sur la majorité des mycobactéries. Elle perturbe la synthèse de la paroi bactérienne mais son activité est inhibée en présence de D-alanine. Il n'est pas commercialisé en France.

3.6. Capréomycine

C'est un analogue des aminosides. Son activité antituberculeuse est inférieure à celle de la streptomycine. Son administration est limitée par son ototoxicité et sa néphrotoxicité.

3.7. Thiacétazone

Son spectre d'action est limité à certaines mycobactéries. Elle a une activité plutôt bactériostatique. La thiacétazone est relativement bien tolérée mais elle peut être responsable de dermatose bulleuse grave.

4. Résistance au traitement antituberculeux

Les mycobactéries du complexe tuberculosis ont une résistance naturelle à la majorité des antibiotiques actifs sur les autres espèces bactériennes. Elles peuvent aussi acquérir une résistance aux antibiotiques auxquels elles sont naturellement sensibles.

Le traitement antituberculeux doit être adapté à la croissance lente des germes et cibler les différentes formes de bacilles présentes: les bacilles extracellulaires à multiplication active en aérobiose dans les cavernes qui se sont constituées après ramollissement et évacuation du caséum, les bacilles à multiplication lente à pH acide intra-macrophagique, et les bacilles à multiplication lente à pH neutre, qui sont quiescents ou en dormance dans les foyers caséux (ce sont les plus difficiles à atteindre).

Le traitement de la tuberculose doit faire face à l'émergence de souches multi résistantes (mutants résistants), c'est à dire associant au moins une résistance aux deux antituberculeux majeurs qui sont l'isoniazide et la rifampicine. Ce phénomène de résistance peut s'expliquer par une mauvaise prise en charge du malade, par une co-infection tuberculose/VIH. Elle est due à des traitements insuffisants en doses ou en durée. Elle pose des problèmes importants car la tuberculose est beaucoup plus délicate à soigner, surtout en cas de résistances à plusieurs anti-tuberculeux (multi résistance). Dans le pire des cas, elle est dite étendue lorsque qu'elle concerne des antibiotiques de première intention (isoniazide, rifampicine) et un ou plusieurs antibiotiques de seconde intention. Son incidence est d'environ 10 % des nouveaux cas (pour un seul antibiotique) et de 1 % (pour plusieurs antibiotiques). Dans certains pays, ces chiffres peuvent atteindre plus de 50 % des cas (notamment en Russie).

5. Suivi thérapeutique pharmacologique (STP) et traitement antituberculeux

Les dosages sériques d'antituberculeux ne sont pas recommandés en routine. Cependant, il existe des circonstances où le risque d'échec du traitement est plus important et pour lesquelles un suivi des concentrations plasmatiques des antituberculeux en vue d'un ajustement de posologie (STP [suivi thérapeutique pharmacologique]) peut être un élément utile dans la prise en charge globale du patient tuberculeux.

Le STP est intéressant dans le cas de patients résistants, chez lesquels beaucoup de médicaments de deuxième ligne ont une marge thérapeutique étroite et pour lesquels le suivi thérapeutique de certains est déjà appliqué en routine (aminosides). Son utilité est également discutée en cas d'échec au traitement non expliqué par une mauvaise observance ou une résistance du germe, ainsi que pour les personnes dont la situation médicale peut modifier la cinétique des antituberculeux : insuffisance hépatique ou rénale, malabsorption digestive, interactions médicamenteuses.

Auto-évaluation formative :

1- Parmi les médicaments suivants, le (lesquels) n'a (n'ont) aucun intérêt dans le traitement d'une tuberculose pulmonaire?

- a- Isoniazide
- b- Ethambutol
- c- Pyrazinamide
- d- Chloramphénicol
- e- Amoxiciline

2- La Pyrazinamide:

- a- A une activité bactéricide à l'égard du bacille de Koch
- b- Est actif sur les germes Gram Positif
- c- Peut avoir une toxicité hépatique
- d- N'a pas d'action sur les mycobactéries intra-cellulaires
- e- Peut être utilisé en cas de rechute de tuberculose

3- Au sujet de la Rifampicine ; quels sont les propositions exactes ?

- a- Le mode d'administration le plus fréquent est la voie orale
- b- Elle diffuse bien dans tout l'organisme
- c- Elle n'est active que sur les BK intracellulaires
- d- La posologie habituelle chez l'adulte est de 10 mg/kg/jour
- e- L'association Isoniazide Rifampicine peut être hépatotoxique

4- Concernant l'isoniazide, indiquez les trois propositions correctes :

- a- Est habituellement administré par voie orale
- b- Est administré à une dose de 5 mg/kg/j
- c- Est métabolisé par les hépatocytes
- d- Est contre indiqué en association avec le Dihydan
- e- Est un inducteur enzymatique

5- Quelle(s) complication(s) peut-on attribuer à l'isoniazide au cours d'un traitement antituberculeux ?

- a- Dyschromatopsie
- b- Troubles cochléo-vestibulaires
- c- Polynévrite des membres inférieurs
- d- Inefficacité d'une pilule contraceptive minidosée
- e- Hépatite avec augmentation des transaminases