

– UE : 5 Maladie Cardiovasculaires

Semaine : n°X (du 26/02/18 au 02/03/18) Date : 02/03/2018	Heure : de 16 à 17h	Professeur : Pr. luyckx
Binôme : n°34		Correcteur : n°62
Remarques du professeur RAS		

PLAN DU COURS

I) Les inhibiteurs calciques

A) Action prépondérante inhibitrice sur les canaux calciques L

B) Médicaments antagonistes calciques

- 1) **Propriétés**
- 2) **Domaines d'utilisation des antagonistes calciques dans l'HTA**
- 3) **Associations anti HTA avec les inhibiteurs calciques**
- 4) **Pharmacocinétique des inhibiteurs calciques**
- 5) **Effets indésirables des antagonistes calciques**

II) α 1 bloquants utilisés comme antihypertenseurs

III) Anti HTA d'action centrale

- A) **Différents types**
- B) **Effets indésirables +++**

IV) β bloquants

A) Caractéristique pharmacocinétique des β bloquants

B) Pharmacocinétique

- 1) **Biodisponibilité orale**
- 2) **Disposition tissulaire**
- 3) **Métabolisation et Elimination**

C) Propriétés β adrénoLytiques

D) Sélectivité β 1 bloquante : cardiosélectivité

E) Activité sympathomimétique intrinsèque (ASI) des β bloquants

F) Autres propriétés des β bloquants

G) Mécanisme d'action des β bloquants dans l'HTA

H) Utilisation des β bloquants dans l'HTA : utile surtout pour réduire les risques cardiaques

I) Les inhibiteurs calciques

A) Action prépondérante inhibitrice sur les canaux calciques L

-Très utilisés en 1ère intention pour réduire la morbi-mortalité cardiovasculaire

Canal calcique L : activation du canal suite à l'ouverture des canaux sodiques (entrée de Na⁺, dépolarisation) puis **inactivation lente** (low inactivation) :

- Si activation du canal calcique L de la membrane plasmique :
 - ouverture du canal calcique → influx de Ca²⁺ extracellulaire dans le cytosol → VASOCONSTRICTION

- Si administration inhibiteur calcique (**dihydropyridines, Vérapamil, Diltiazem**) : blocage de l'entrée de Ca²⁺ au niveau du muscle lisse vasculaire : vasodilatation → **diminution de la PA**

- Si administration inhibiteur calcique (**Vérapamil, Diltiazem**) : blocage de l'entrée du calcium au niveau du muscle cardiaque
 - Effet inotrope négatif et effet bradycardisant → **anti-angoreux**
 - Réduction de la conduction auriculo-ventriculaire → **anti-arythmique**

B) Médicaments antagonistes calciques

1) propriétés

Impact vasculaire prépondérant : dérivés de la dihydropyridine

- **Vasodilatation très puissante** (supérieure aux autres inhibiteurs calciques) : diminution de la PA sans effet inotrope négatif et sans effet bradycardisant :
- Indications :
 - **Anti-HTA** (po et inj) surtout
 - **Traitement du syndrome de Raynaud**
 - **Prévention angor** (vasodilatation coronariennes) pour certains
 - – **Nifédipine** (ADALATE)
 - **Nicardipine** (LOXEN)
 - **Nitrendipine** (NIDREN)
 -

Impact cardiaque et vasculaire :

- Dérivés de la benthiazépine : diltiazem (TILDIEM)
- Dérivés de la papavérine : vérapamil (ISOPTINE)

Bradycardie, inotrope négatif (surtout vérapamil)

Vasodilatation

Indications :

- **Anti-angoreux** (préventions des crises, prévention de l'IDM) : alternative aux β bloquants
- **Anti-arythmiques** (tachycardies supraventriculaires)
- **Anti-HTA**

2) Domaines d'utilisation des antagonistes calciques dans l'HTA

- **HTA avec syndrome de Raynaud**
- **HTA avec insuffisance coronarienne (Vérapamil, Diltiazem)**
 Bradycardie : diminution de la consommation en O₂ du myocarde
 Vasodilatation coronarienne : \uparrow apport en O₂
- **HTA et asthme** : si CI aux β bloquants
- **HTA et IR** : pas de CI
- **HTA sévère** : formes injectables (**dihydropyridines**)

3) Associations anti HTA avec les inhibiteurs calciques

- Dihydropyridines + diurétiques : **diminution de risque d'œdèmes**
 - NATRIXAM (**Amlodipine** + **Indapamide**)
- Dihydropyridines + IEC ou + ARA II : **diminution du risque d'œdèmes**
 - COVERAM (**Amlodipine** + **Périndopril**)
 - EXFORGE (**Amlodipine** + **Valsartan**)
- Vérapamil + IEC : diminution du risque d'œdèmes
 - TARKA LP (**Vérapamil** + **Trandolapril**)
- Dihydropyridines + β bloquants : **diminution des risques de Raynaud et de tachycardie réflexe**
 - TENORDATE (**Nifédipine** + **Aténolol**)
 - LOGIMAX (**Féلودipine** + **Métoprolol**)
- Dihydropyridine + statine :
 - CADUET (**Amlodipine** + **Atorvastatine**)

4) Pharmacocinétique des inhibiteurs calciques

- Diltiazem, vérapamil :
 - Résorption rapide et t_{1/2} courte (donc LP)
 - Métabolisation hépatique : attention IH et âgé
 - impact vasculaire et cardiaque
- Dihydropyridines :
 - T_{1/2} courte : **Féلودipine** (FLODIL LP), **Isradipine** (ICAZ LP), **Nicardipine** (LOXEN LP), **Nifédipine** (ADALATE LP)
 - donc forme LP : 1/j prise le matin sinon hypotension orthostatique

- T1/2 longue : **Amlodipine, Nitredipine**

HTA : 1/j le matin sans forme LP

5) Effets indésirables des antagonistes calciques

– Fréquents, dose dépendants

liés à la vasodilatation : **dihydropyridines**

- **Œdèmes des membres inférieurs**
- **Céphalées**, rougeur de la face/flush
- **Hypotension artérielle et tachycardie réactionnelle** pour les dihydropyridines surtout si t1/2 courte

Liés à l'impact cardiaque : **Vérapamil, Diltiazem**

- **Bradycardie**, blocs atrio-ventriculaires, arythmies (surtout CI : Vérapamil + β bloquant)
- **Poussées d'insuffisance cardiaque** (inotrope négatif trop fort)
- **Constipation** : Vérapamil
- CI : **grossesse** : Dihydropyridines et Diltiazem (térato animale)

II) sympatholitiques : $\alpha 1$ bloquants utilisés comme antihypertenseurs

D'autres produits faisant baisser la tension artérielle, mais **plus d'effets indésirables** et effet sur la diminution de la morbi-mortalité cardiovasculaire non prouvés

- ce ne sont pas des produits de 1er intention
- Blocage $\alpha 1$ postsynaptique : **vasodilatation** ++++, voire effet vasodilatateur plus puissant que celui des dihydropyridines → si effet vasodilatateur trop puissant, il y a un risque d'hypotension orthostatique (surtout chez la personne âgée) et d'œdèmes

-Médicaments :

Uradipil (MEDIATENSYL) la plus utilisé

Prazosine (MINIPRESS ALPRESS LP)

Doxazosine LP

Effets indésirables nombreux : médicaments de dernière intention dans l'HTA

- **Chute brutale de TA** : hypotension orthostatique, chutes, œdèmes
- Utilisation de forme LP : ALPRESS LP® (prazosine), doxazosine LP pour éviter libération trop brutale et donc diminué le risque d'hypotension brutale

Autres indications (prazosine, doxazosine) :

-**Hypertrophie Bénigne de la Prostate, Sclérose En Plaques (Prazosine, Doxazosine)**

- **Syndrome de Raynaud (Prazosine)**

- **Hypertrophie Ventriculaire Gauche (Prazosine)**

III) Anti-HTA d'action centrale

1) Différents types

Pour l'HTA mal contrôlée et l'HTA du sujet âgé, pas de démonstration de la morbi mortalité CV Indiqué aussi chez les patients ne répondant pas aux traitements (par exemple en tri-thérapie)

– Agoniste $\alpha 2$ présynaptique (faisceau solitaire bulbaire) : **baisse du tonus sympathique** empêche libération de la noradrénaline : effet sympatholytiques

• **Alphaméthylidopa** (ALDOMET) : effets centraux = effets indésirables : **sédation, sécheresse buccale, dépression** ↑↑

C'est une pro-drogue dont le métabolite actif est agoniste des récepteurs alpha 2 présynaptiques → effets sympatholytiques (chute de la tension artérielle) et effets centraux = effets indésirables. Le seul avantage est que ce produit est historiquement utilisable chez la femme enceinte car même si le fœtus est exposé à la molécule, il n'y a pas d'effet tératogène. Mais le médecin préfère utiliser des beta-bloquants cardiosélectifs pour l'HTA chez la femme enceinte.

– Agoniste alpha 2 présynaptique (+++) et agoniste imidazoline (+) NRL : action au niveau du noyau réticulé latéral : **baisse du tonus sympathique** (chute de la tension artérielle)

• **Clonidine** (CATAPRESSAN) : **sédation et sécheresse buccale** ↑ (surtout en début de traitement)

– Agoniste imidazoline (+++) et agoniste alpha 2 présynaptique (+) :

- **Rilménidine** (HYPERIUM)
- **Moxonidine** (PHYSIOTENS)

Moins de sédation, sécheresse buccale et de risque de dépression

2) Effets indésirables +++

- Effets dus à l'action agoniste α_2 :
 - **Sécheresse buccale** (début traitement)
 - **Somnolence** (CI + alcool : car effet sédatif), asthénie (prise le soir)
 - **Dépression** : éviter de mettre un patient déjà dépressif sous ce type de traitement (CI)
- Effets indésirables cardiovasculaires (clonidine surtout) :
 - **Bradycardie** (attention aux associations avec les produits provoquant une bradycardie : $+\beta$ bloquants + digoxine)
 - **Effet rebond** si arrêt brutal du traitement chez un patient non observant : stimulation sympathique ↑↑↑ (HTA, tachycardie, troubles du rythmes) → risques de **crises hypertensives et d'infarctus du myocarde** pouvant être graves et qui apparaissent 48h à 72h après l'arrêt du traitement. Pour contrer ceci, on réadministre le traitement et on peut ajouter un α_1 bloquant par voie injectable
- Contre indication si IR : pour clonidine, rilmenidine et moxonidine, **T1/2** ↑↑↑ **et donc EI**
- Effets indésirables de l'alphaméthylidopa :
 - **Toxicité hépatique** (ALAT à surveiller)
 - Positivité du test de COOMBS : Ac anti-Rh+ provoquant une **hémolyse** et donc une anémie hémolytique (NFS à surveiller). Parfois les patients possèdent des Ac incomplets, ce qui empêche la survenue d'hémolyse.

IV) β bloquants

A) Caractéristique pharmacocinétique des β bloquants

- Produits de **première intention dans le traitement de l'HTA** grâce à la preuve de la diminution des risques cardiaques (même s'ils protègent moins contre les AVC)
- β bloquants lipophiles : $\log P > 1$ (coefficient de partage entre une face octanolique lipophile et

une phase aqueuse)

$P = \frac{\text{concentration du médicament dans la phase octanol}}{\text{concentration du médicament dans la phase aqueuse}}$, donc $P > 10 \rightarrow$ les produits sont lipophiles puisqu'ils se répartissent essentiellement dans la phase lipidique

Ex. : **Propranolol** : $\log P = 3,65 \rightarrow P = 4467$

- β bloquants relativement hydrophiles : $0 < \log P < 1$ donc $1 < P < 10 \rightarrow$ la plupart des β -bloquants. Ils ont plutôt tendance à aller dans la phase octanolique lipophile

Ex. : **Aténolol** (TENORMINE®) : $\log P = 0,23 \rightarrow P = 1,7$

- β bloquants hydrophiles : $\log P < 0$ donc $P < 1 \rightarrow$ ils sont peu nombreux et se répartissent surtout dans la phase aqueuse Ex. : **Sotalol** (SOTALLEX®) : $\log P = -0,79 \rightarrow P = 0,16$
 \rightarrow on observe beaucoup plus d'effets indésirables avec les β -bloquants lipophiles. On préfère les β -bloquants pour lesquels $\log P < 1$ (relativement hydrophiles)

B) Pharmacocinétique

1) Biodisponibilité orale

- Lipophiles : $F < 50\%$ \rightarrow bonne résorption intestinale du fait de leur bonne liposolubilité mais effet de 1er passage (biodisponibilité faible par voie orale après passage par le foie car l'effet de premier passage hépatique est de 25%), forte variabilité inter individuelle de cet effet de premier passage hépatique
- Hydrophiles : $F > 50\%$: moins bien résorbé au niveau intestinal mais **pas d'effet de premier passage hépatique** et moins de fluctuations d'effets car **pas de variations inter-individuelles**

2) Disposition tissulaire

- Lipophiles : forte diffusion \rightarrow troubles du sommeil (insomnies, cauchemars, sommeil perturbé...) passe BHE
 \rightarrow dépression (car action sur l'adrénaline et la noradrénaline au niveau central. Il ne faut pas les utiliser chez le patient dépressif car ils favorisent le passage à l'acte),
 \rightarrow passage fœtal (on retrouvera les effets indésirables des β -bloquants chez le nouveau-né : bradycardie, problèmes respiratoires par blocage des récepteurs β_2 au niveau bronchique, modification de la régulation de la glycémie avec risques d'hypoglycémie)
- Hydrophiles : **faible diffusion au niveau cérébral** (moins d'insomnies, de dépressions, et possible utilisation pour l'HTA chez la femme enceinte).

3) Métabolisation et Elimination

- Lipophiles : $t_{1/2}$ courte (métabolites hydroxylés éliminés dans les urines) donc **LP** (pour éviter la répétition de prises dans la journée)
- Hydrophiles : $t_{1/2}$ longue donc **utilisation possible en posologie unique** (ex : Nadolol CORGARD®), élimination urinaire
 \rightarrow Diminution de posologie si insuffisance rénale
 \rightarrow Utilisation favorisée des β -bloquants hydrophiles car il y a plus d'effets indésirables pour les β -bloquants lipophiles
- pr diminuer les effets indésirables ont choisi des BétaBloquant sélectif