



G A S P A

RONEO IV du 29/03/95  
PHARMACOLOGIE - M. LEGHEAND

EXBRAYAT C.  
FEUILLET C.

## INTRODUCTION AU COURS

\* Le prof rappelle qu'il est souhaitable de faire des critiques et des suggestions pour améliorer le poly. (De préférence par écrit).

\* Tous les chapitres ne seront pas traités mais ils sont tous au programme de 4e année et de l'internat.

\* Examen : un oral

Papier tiré au sort avec 2 ou 3 noms de médicaments (DCI et nom de spécialité la plus connue)  
Il faudra parler de la série thérapeutique et insister sur les associations à problèmes et les effets indésirables.

**N.B.** : Ne pas apprendre les chiffres

\* Organisation du cours :

- réexpliquer les points délicats
- expliquer les schémas (très importants)

### **RONEO : Mode d'emploi**

Pour le 1er cours, le prof a traité tout le 1er chapitre en ne suivant pas son poly mais en retraçant certaines questions et en commentant les schémas.

Nous retranscrivons le cours comme nous l'avons entendu, à vous de replacer les éléments nouveaux au bon endroit.



GASPA

# CHAPITRE I - LES DIURETIQUES

Ils sont employés en première intention dans 3 pathologies :

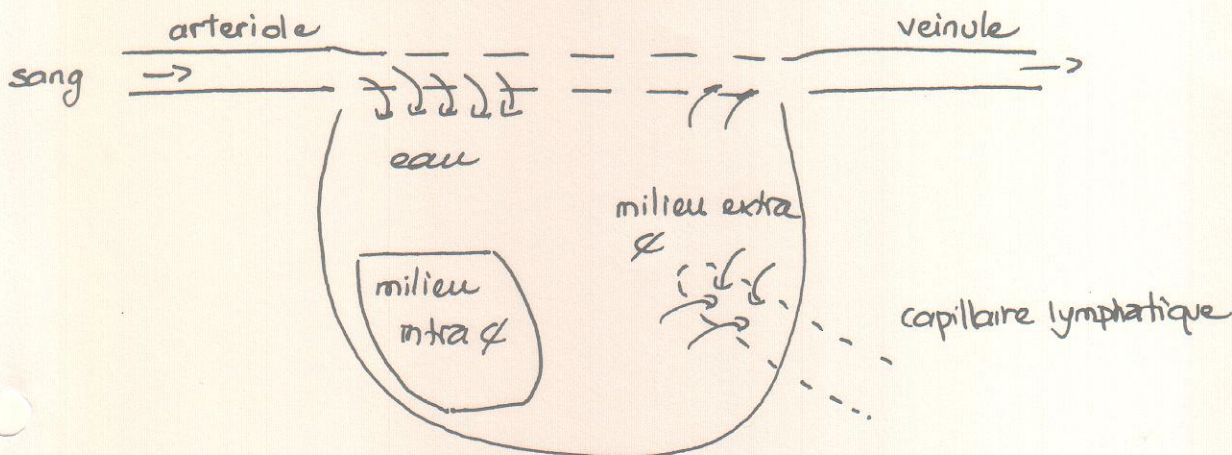
- HTA
- Insuffisance cardiaque
- Oedèmes

## Page 7 : I - RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE SUR L'OEDEME

N.B. : Indispensable pour concevoir le bien fondé de la thérapeutique.

### 1 - Rôle des 4 catégories de vaisseaux de l'organisme

Schéma p. 8



• Considérons un tissu :

- arrive au tissu : - un réseau artériel
  - sort du tissu : une veinule
- ce sont des vaisseaux spécialisés dans la conduction (il n'y a pas d'échanges)
- système capillaire (en pointillé)

• Dans le tissu on distingue :

- le milieu intracellulaire
- le milieu extracellulaire

• Du côté artériel, on est du côté à haute pression, donc il y a un passage d'eau important.  
Du côté de la veinule, on a un cheminement inverse de l'eau.

Ce système permet d'irriguer le milieu extracellulaire.

Il existe un équilibre de l'eau et des solutés entre les 2 milieux, mais il ressort moins d'eau par rapport aux entrées.

C'est là qu'intervient le capillaire lymphatique (c'est un drain).



**Remarque** sur l'importance du système lymphatique.

(cf p. 9 à perturbation du drainage lymphatique)

Il y a obstruction des voies lymphatiques et complications énormes quand :

- mastectomie (ablation d'un sein)
- obstruction due aux filaires (éléphantiasis)

Ces gens font des lymphoedèmes.

Le surplus d'eau s'écoule par le capillaire lymphatique. C'est le drainage tissulaire.

## 2 - Naissance de l'oedème

- C'est quand l'équilibre entre entrées-sorties et drainage est rompu.  
C'est-à-dire quand le drainage lymphatique et/ou veineux est déficient.

- Il n'y a plus de sorties suffisantes, il y a accumulation liquidienne et gonflement tissulaire dû à une hypertrophie du milieu interstitiel.

### Remarque sur l'importance de l'eau interstitielle

(Cf tableau p. 7)

L'eau interstitielle représente 1/4 de l'eau totale.

Les anomalies dans ce milieu donnent des pathologies importantes

- . Insuffisance du coeur gauche : donne OAP
- . insuffisance du coeur droit : donne oedème des membres

## 3 - L'oedème résulte de la rupture d'un équilibre (Cf **C** p. 8)

### *\* Diminution de la pression oncotique*

- La pression oncotique est fonction des albumines qui ont le pouvoir de retenir l'eau dans le lit vasculaire.

- Si les protéines font défaut, la pression oncotique est trop faible, l'eau sort du capillaire : il y a rupture de l'équilibre.

- Ce phénomène se produit chaque fois qu'il y a :

- perte d'albumine : syndrome néphrotique  
insuffisances rénales
- défaut de synthèse : cirrhose
- défaut d'apport nutritionnel et donc défaut d'eau : malnutrition

- Si on donne des diurétiques, c'est inefficace car l'effet ne tient pas. Il faut au préalable rétablir la pression oncotique.

### *\* Augmentation de la pression hydrostatique*

- Quand le coeur est défaillant (fatigue du coeur droit)  
le sang s'accumule et la pression augmente.

alors la sortie d'eau diminue encore au niveau de la veinule

- Quand la veinule est bouchée :

- phlébite (inflammation d'une paroi d'une veine)
  - thrombophlébite (foyer inflammatoire à ce niveau)
- (cf remarque p. 9).



G A S P A

### \* **Augmentation de la perméabilité capillaire**

- Quand le réseau capillaire est endommagé, par exemple lors de brûlures
  - Lors d'inflammation due à des piqûres d'insectes ou à une allergie (il y a libération d'anticoïdes dont sérotonine).
- Il y a dilatation des microvaisseaux et augmentation de la perméabilité.

**Remarque** : Ne pas confondre ganglions lymphoïdes et système lymphatique (même si les deux sont imbriqués).

### \* **Diminution de la pression hydrostatique**

Dans les tissus mous préférentiellement (paupière, visage...)

## 4 - **Traitement** (Cf p. 9 (D))

- Restriction sodée
- Si hyperaldostéronisme :  
soit salidiurétiques, soit antialdostérone

Il faut restaurer une pression oncotique normale.  
Donc, on fait un dosage des protéines et on corrige l'insuffisance.

## II - LES DIURETIQUES

En général, ils ont une action sur le rein.  
Exception : Furosemide

### 1 - **Historique**

- Un diurétique est un produit qui augmente la diurèse (c'est-à-dire qu'il fait pisser le malade "dixit le prof").

- De tels produits sont connus depuis longtemps.  
Surtout des plantes : queues de cerise, saponaire ...  
mais on n'a pas eu de produits valables avant 1950-1960 car l'essentiel n'est pas de faire éliminer l'eau mais d'augmenter la natriurèse. (ion  $\text{Na}^+$  sous forme  $\text{NaCl}$ ).

Il faut un **salidiurétique**.

L'ion  $\text{Na}^+$  en excès est responsable de beaucoup de pathologies.

Si on arrive à réduire la volémie, on traite IC (insuffisance cardiaque) et OAP (oedème aigu du poumon).

- Vers les années 30, on possédait déjà des natriurétiques qui agissaient sur l'anse de Henlé : les mercuriels.

Ils étaient aussi efficaces que le Furosemide mais, comme leur nom l'indique, ils étaient très toxiques.

(Provoque une insuffisance rénale organique).

- Aussi dans les années 30, on s'est rendu compte que les patients traités aux sulfamides antibactériens urinaient davantage et des urines alcalines.

Les sulfamides inhibent l'anhydrase carbonique (AC).

On a obtenu une molécule : l'acétazolamide DIAMOX®. Mais l'effet ne durait que quelques jours.

En effet, le  $\text{Na}$  éliminé était celui associé aux bicarbonates.  
Lorsque le stock de bicarbonate était épuisé, l'effet cessait.



Il fallait alors quelques jours (8 environ) pour que l'effet reprenne quand le stock s'était reconstitué.

- Les recherches ont continué et donnent l'hydrochlorothiazide avec lequel l'effet ne s'amortissait plus.

Les urines contenaient du NaCl.

- On a encore trouvé d'autres molécules avec des durées d'action plus prolongées puis on a aboutit au Furosemide.

Avec lui :  
- élimination augmentée au maximum  
- durée d'action assez faible  
- pas d'inhibition de l'AC

Dans toutes les molécules, il y a le groupement sulfonamidé.

## 2 - Classification des diurétiques

→ pouvant induire une hyperkaliémie

- antialdostérones vrais
- pseudoantialdostéronies

} pouvoir plus  
modeste

→ pouvant induire une hypokaliémie

- thiazides et apparentés
- diurétiques majeurs ou "de l'anse"

} vrais natriurétiques  
= puissant

- Les antialdostérones vrais sont des antagonistes compétitifs de l'aldostérone.

- Les deux premiers sont employés en cas d'excès d'aldostérone et quand on veut éviter les pertes de potassium.

Ce sont les économiseurs potassiques.

On peut les associer à ceux de la 1<sup>o</sup> classe afin de diminuer les effets indésirables (E.I)

## 3 - Schéma du néphron (p. 10)

### \* Site I

- Peu de molécules ont une action à ce niveau sauf les inhibiteurs de l'AC.

- Cependant c'est le lieu où 70 % du Na<sup>+</sup> filtré est réabsorbé.

On pourrait obtenir des molécules très efficaces en agissant à ce niveau.

### \* Les Sites II et III sont les lieux d'action essentiels

- Au site III, il y a peu de Na<sup>+</sup> à réabsorber

Les produits ont donc une action modérée, ce sont de bons médicaments d'entretien et ils sont toujours administrés par voie orale.

- Au site II, il y a beaucoup plus de Na<sup>+</sup> réabsorbé grâce au gradient corticopapillaire. Les médicaments agissant à cet endroit sont des diurétiques majeurs.

**N.B.** : Cf p. 10

- Beaucoup d'espèces animales n'ont pas d'anse de Henlé

- Chez l'homme seulement 15 à 20 % des néphrons participent à la récupération de sel

## 4 - Mécanisme d'action



\* Page 13 - Effets hémodynamiques

- Il y a une redistribution sanguine au profit de la zone corticale.
- Les glomérules des néphrons ne récupérant pas le sel (80 % des néphrons) sont davantage alimentés.  
Ils ne participent pas à la formation du gradient corticopapillaire.
- Il y a donc une double efficacité :
  - blocage de la réabsorption de  $\text{Na}^+$
  - redistribution du sang sur des néphrons ne récupérant pas de sel.

\* Remarque sur la différence entre puissance et efficacité : cf p. 13

- Puissance : c'est la dose minimale active
- Le paramètre le plus important en thérapeutique est l'efficacité

\* Commentaire du schéma p. 11

Pôle apical : du côté du tubule  
Pôle basal : du côté de la membrane basale

- Entrée de  $\text{Na}^+$  par un transporteur et sortie de la cellule grâce à une  $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPse}$
- Si on avait des produits agissant sur l'ATPse, on aurait de bons produits.
- Les thiazides agissent en bloquant le cotransport  $\text{Na}^+ \text{Cl}^-$  (transporteur).  
L'énergie du transporteur vient du gradient  $\text{Na}^+$ .  
Ce gradient est entretenu par la sortie de  $\text{Na}^+$  par une  $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPse}$ .
- Cf p. 12 : mode d'action du Furosemide  
Il bloque le transporteur  $\text{Na}^+, \text{K}^+$

**5 - Effets secondaires : p. 14**

\* **Déplétion hydrosodée**

En cas de surdosage .  
Surtout avec les diurétiques majeurs et sous la forme I.V

\* **Déplétion potassique**

- Action au niveau du site IV.
- Cf schéma p. 16
  - . Il y a des canaux sodiques laissant passer le  $\text{Na}^+$  selon le gradient.
  - . Ces canaux dépendent de l'aldostérone, en effet quand l'aldostérone est sécrétée, elle induit la synthèse des canaux.
  - . Plus il y a de  $\text{Na}^+$ , plus il y a de  $\text{K}^+$  échangé.  
l'échange dépend du  $\text{Na}^+$  disponible
  - . Beaucoup de  $\text{Na}^+$  arrive au site IV d'où "hémorragie potassique".
- Comment juguler les troubles ?
  - Donner du  $\text{K}^+$  et surveiller la kaliémie (lire p. 20)  
On peut donner du  $\text{K}^+$  par voie orale ou I.V  
Par voie orale : deux inconvénients
    - risque d'hyperkaliémie avec l'alimentation (fruits secs)
    - fait fonctionner l'échangeur gastrique (gastrites, ulcération)



G A S P A

- Il vaut mieux empêcher l'échange  $K^+/Na^+$  au niveau du site IV

On associe un antialdostérone "économiseurs de K"

- Produits p. 16 :
- spironolactone et canrenoate de  $K^+$  antagoniste compétitif de l'aldostérone  
interressant en cas d'hyperaldostéronisme (primaire et secondaire)
  - amiloride  
Triamterene (en association)

C'est une analogue de l'ion  $Na^+$  hydraté  
le canal est alors bouché .

Ils ne peuvent pas s'opposer à un hyperaldostéronisme car ils sont non compétitifs

Avantage par rapport aux antialdostérone vrais. (Analogues des hormones sexuelles)

Il n'y a pas de troubles sexuels -

### Retour p. 14

#### **\* Diminution de la tolérance au glucose**

Prudence chez le diabétique

#### **\* Induction d'une hyperuricémie**

Attention ! Chez les goutteux et chez les prédisposés.

Il faut instaurer en même temps chez les prédisposés une thérapeutique antigoutteuse (de fond et contre les crises).

#### **\* Perturbation du métabolisme calcique**

- Les thiazides agissent comme la parathormone, c'est-à-dire qu'ils favorisent la réabsorption du calcium.

- Les diurétiques majeurs favorisent eux l'élimination de calcium.

#### **\* Accidents cochléo-vestibulaires avec le Furosemide**

Attention ! Il ne faut pas associer 2 ototoxiques car les troubles risquent d'être définitifs.  
(Ex. : Aminosides, aspirine...)

### **6 - Associations - p. 15**

- Ne pas associer deux diurétiques d'un même groupe. (aucun intérêt)
- Pas avec les AINS
- Pas avec les sels de lithium. Leur toxicité est augmentée
- Avec les IEC, conditions à respecter  
Risque d'IR aiguë, IR chronique et hyperkaliémie mortelle .



## CHAPITRE II LES $\beta$ BLOQUEURS (p. 25)

Le prof a suivi le plan du cours en faisant quelques rajouts plus ou moins importants.

### I - GENERALITES

#### 1 - Présentation

La classe des  $\beta$  bloquants est une classe très importante.

Pour bien comprendre leur importance et leur variété, il faut savoir qu'ils ont 2 types de propriétés :

- des propriétés communes à tous les  $\beta$  bloqueurs = blocage des récepteurs  $\beta$  de la NA et A  $\Rightarrow$  ACTION THERAPEUTIQUE de 1ère IMPORTANCE
- des propriétés spécifiques aux différents  $\beta$  bloqueurs (il existe une vingtaine de molécules différentes). Elles sont de 2 natures
  - physicochimiques
  - pharmacologiques

*les propriétés spécifiques* = Elles vont donner une personnalité aux  $\beta$  bloqueurs et dicter le choix de la thérapeutique en fonction du malade et des éventuelles pathologies associées.

Ex : jeune, vieux  
asthme, insuffisance rénale...

} contexte physiopathologique  
du malade

#### 2 - Historique

On est parti d'un agoniste des récepteurs  $\beta$  : isoprénaline

Pour fabriquer un antagoniste, on a "alourdi un morceau", ici la partie aromatique et le substituant sur l'azote.  
*de l'agoniste*

- Le 1er obtenu : le DCI n'a pas été commercialisé . Il avait une activité agoniste de 60 %.
- Le 2ème : le propranolol AVLOCARDYL fut commercialisé en 1967.

Il a révolutionné la thérapeutique sur 2 plans :

- ① En tant qu'anti-HTA : avant peu de "produits" étaient efficaces : les  $\alpha$ -bloqueurs, régime sans sel...
- ② En tant qu'anti-angineux comme traitement de fond. (Les dérivés nitrés sublinguaux existaient déjà mais étaient surtout efficaces pour les crises).





## II - PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### A - COMMUNES A TOUS LES $\beta$ BLOQUEURS

Ils sont antagonistes compétitifs des catécholamines sur récepteurs  $\beta$  qui sont de 2 types  $\beta_1$  et  $\beta_2$ .

#### 1 - Effets sur récepteurs $\beta_1$ (cf tableau p. 25)

→ au niveau du coeur :

4 actions fondamentales

	Isoprénaline	$\beta$ bloqueurs
Chronotrope	+	-
Inotrope	+	-
Dronotrope	+	-
Bathnotrope	+	-

Par ce tableau, on doit être capable de retrouver toutes les conséquences des  $\beta$  bloqueurs :

- **chronotrope et inotrope (-)** : Affaiblissement de la fonction cardiaque

**Remarque** :  $\beta$  bloqueurs nocifs si coeur déjà fatigué  
 $\beta$  bloqueurs intéressants en cas de tachycardie secondaire à une hyperthyroïdie, cf p. 31.

- **Dronotrope (-)** :  $\beta$  bloqueurs à éviter en cas de trouble de la conduction. Il ne faut jamais les associer à d'autres dépresseurs cardiaques car risques de complication grave : risque de bloc de conduction = Bloc auriculo-ventriculaire (8 AV) ou bloc de branche.

- L'association chronotrope, inotrope et dronotrope négatifs est intéressante pour traiter l'arythmie car celle-ci provient d'un trouble de l'excitabilité et d'un trouble de l'effet chronotrope (conduction).

**Remarque** : le prof nous engage à lire le chapitre sur les arythmies (p. 99) qui ne sera pas traité en cours.

Rappel :  $DC = VES \times FC$

. l'effet prédominant sera l'effet chronotrope négatif c'est-à-dire diminue FC

. l'effet inotrope négatif est plus important pour un coeur fatigué. Les  $\beta$  bloqueurs seront donc dangereux car ils sont à manier avec grande prudence.

*ils baissent la VES et précipitent l'insuffisance cardiaque.*

Quand le coeur travaille moins, il a moins de besoins et donc moins d'apport en  $O_2$  ⇒ explique l'intérêt des  $\beta$  bloqueurs dans l'angor d'effort. Ils empêchent le coeur de s'accélérer, cf p. 31 - B<sub>1</sub>.

→ au niveau de l'appareil juxtaglomérulaire rénal

- il secrète la rénine : substance fondamentale dans la régulation de la PA par le SRA. Elle provoque une vasoconstriction et une stimulation de la synthèse de l'aldostérone, permettant la rétention sodée.

- les  $\beta$  bloqueurs empêchent la sécrétion de rénine par blocage des voies sympathiques qui irriguent l'appareil juxtaglomérulaire et provoquent la stimulation de la synthèse de la rénine.



G A S P A

Donc, même si le système sympathique est stimulé, la rénine sera peu sécrétée.

Ceci explique deux choses :

- \* pourquoi les  $\beta$  bloqueurs sont de bons agents anti-HTA (action sur SRA + aldostérone)
- \* pourquoi les  $\beta$  bloqueurs ne sont pas actifs immédiatement (nécessite un délai de plusieurs jours)

RIEN

$$TA = DC \times RP$$

DC = Débit cardiaque  
RP = Résistances périphériques

Chez l'hypertendu, le DC n'est pas augmenté. Ce sont surtout les RP sur lesquelles les  $\beta$  bloqueurs ont une bonne action.

→ au niveau de l'oeil

- les récepteurs  $\beta_1$  se trouvent au niveau des corps ciliaires dont les cellules sécrètent l'humeur aqueuse (HA) qui irrigue la partie antérieure de l'oeil. (Partie entre le cristallin et la cornée).
- la régulation de la synthèse de l'HA implique l'anhydrase carbonique, les récepteurs  $\beta$ . Ceci explique l'utilisation des collyres de  $\beta$  bloqueurs pour traiter le glaucome (pathologie due à l'augmentation de la pression intra-oculaire).

→ au niveau du tissu graisseux

- diminution de la lipolyse : pas d'application thérapeutique

## 2 - Effets sur les récepteurs $\beta_2$

→ au niveau des vaisseaux

- Il y a blocage des récepteurs  $\beta_2$  post-synaptiques donc vasoconstriction (VC).  
La NA qui arrive dans la synapse ne va pas pouvoir se placer sur les récepteurs  $\beta$  et va alors se mettre sur les récepteurs  $\alpha$  aggravant encore la VC.
- Cependant, ce mécanisme est négligeable car il est largement compensé par d'autres systèmes qui vont baisser les RP.

On aura neutralisation du système SRA-Aldostérone :

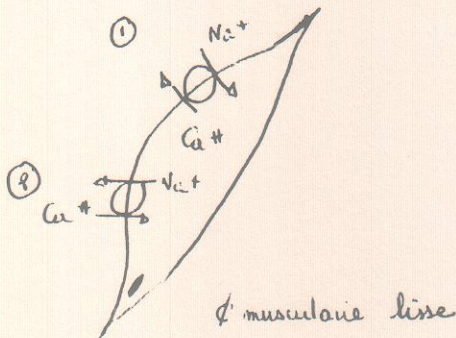
- baisse de l'angiotensine II (VC endogène)
- baisse de la synthèse d'aldostérone d'où baisse de la récupération hydrosodée.

**Remarque** : la réduction de la volémie est temporaire (si le sujet boit, elle augmente à nouveau) donc peu d'influence.



GASPA

**Explication** : la baisse de la rétention hydrosodée va provoquer une fuite de  $\text{Na}^+$  au niveau du plasma, des liquides interstitiels et des cellules musculaires lisses.



O : échangeur au niveau de la membrane qui est fonction du gradient de concentration des ions:  $\text{Na}^+$  joue le rôle essentiel.  
L'échange peut avoir lieu dans les 2 sens.

Si il y a surconsommation de Na, si la cellule est trop perméable au Na  $\Rightarrow$  le taux intracellulaire de Na augmente  $\Rightarrow$  le gradient de concentration sera faible  $\Rightarrow$  l'échangeur ① ne fonctionnera plus.

**Conséquence** : le  $\text{Ca}^{++}$  s'accumule dans la cellule  $\rightarrow$  la cellule sera surréactive aux différents vasoconstricteurs et il y aura une exagération des RP.

Quand on donne des  $\beta$  bloqueurs, on empêche la synthèse d'angiotensine II, on baisse la production d'aldostérone donc on baisse la rétention de Na donc il y a une meilleure élimination du Na. Progressivement, les cellules musculaires lisses se vident du Na, elles récupèrent un meilleur gradient de concentration et l'échangeur se remet à fonctionner. La cellule sera moins réactive aux agents vasoconstricteurs.

L'action des  $\beta$  bloqueurs nécessitent plusieurs semaines de latence afin que l'organisme retrouve son nouveau niveau d'homéostasie.  
L'action des  $\beta$  bloqueurs nécessitent un traitement régulier.

### Explication schémas p. 26

- Na donne par l'intermédiaire des récepteurs  $\beta_2$  un feed back positif pour de faibles concentrations.
- Le système s'accélère et lorsque Na arrive a une concentration suffisamment forte, il y a action sur les récepteurs  $\alpha_2$  pré-synaptiques et feed back négatif.
- Quand on donne un  $\beta$  bloqueur, on empêche le feed back positif, il n'y a qu'une petite quantité de Na dans la synapse : l'excitation des récepteurs post-synaptiques est moindre donc l'action sur le coeur, les vaisseaux, ... sera moindre.



G A S P A

RONEO IV du 05/04/95  
PHARMACOLOGIE - M. LEGHEAND

EXBRAYAT Ch.  
FEUILLET C.

## SUITE DES $\beta$ BLOQUEURS

### 2 - Récepteurs $\beta_2$

#### → Au niveau du système trachéo-bronchique

Les récepteurs  $\beta_2$  sont présents sur toutes les structures sauf au niveau du sac alvéolaire.

Une excitation du système provoque une relaxation.

Les  $\beta$  bloqueurs suppriment cette relaxation

Chez les gens "sains" : aucune conséquence. Par contre chez le sujet asthmatique, les  $\beta$  bloqueurs peuvent provoquer une crise voire aggraver la pathologie.

Le rapport AMPc/GMPc est un état d'équilibre qui oscille :

- si il augmente → état de relaxation
- si il baisse → état de contraction

Or, chez le sujet asthmatique, il existe un déficit fonctionnel des récepteurs  $\beta$  de la NA qui sont un facteur essentiel de l'augmentation du rapport AMPc/GMPc c'est-à-dire de l'état de relaxation.

Chez ces malades, l'administration d'un  $\beta$  bloqueur accentue le déséquilibre et il y a donc un risque de crise.

#### Remarque :

- Certains auteurs classent l'asthme comme une réceptopathie
- Il serait plus juste de dire que les  $\beta$  bloqueurs sont contre-indiqués pour certains types d'asthmatiques (fonction de la nature de l'asthme), non pour tous les asthmatiques.

#### → Au niveau de la cellule pancréatique ; régulation de la glycémie

Les  $\beta$  bloqueurs entravent la production d'insuline et du glucagon

- Diminution de la synthèse de l'insuline : peu grave. On fera un ajustement thérapeutique.
- Diminution de la synthèse du glucagon : dangereux. Le glucagon est la seule hormone qui lutte rapidement et efficacement contre les hypoglycémies. Avec les  $\beta$  bloqueurs, l'organisme ne peut plus corriger l'hypoglycémie. De plus, ils masquent les symptômes.



G A S P A

Pour le diabétique : un léger surdosage en insuline devient dramatique avec les  $\beta$  bloqueurs. Ils empêchent l'organisme d'agir et empêchent le patient de repérer la crise et d'agir rapidement en prenant du glucose. Le diabétique est alors prédisposé au coma diabétique.

Signes d'une hypoglycémie : angoisse - faim - tachycardie - sueur - sensation de fatigue...

→ au niveau du foie

Diminution de la glycogénolyse.

Ceci favorise aussi l'hypoglycémie.

## B - SPECIFIQUES DE CERTAINS $\beta$ BLOQUEURS

### 1 - Particularités physicochimiques et pharmacocinétiques

→ Selon la lipophilie

Les  $\beta$  bloqueurs sont classés en 3 groupes :

- les lipophiles
- les hydrophiles
- les intermédiaires

La lipophilie conditionne :

\* Le passage à travers la muqueuse duodénale

Cf p. 28 : une partie du médicament est retrouvée dans les fèces

une partie du médicament est absorbée : soit il y a métabolisation  
soit il y a passage dans la circulation  
systémique par la veine porte.

Une bonne lipophilie favorise le passage de la muqueuse mais favorise aussi la captation par le foie donc la métabolisation.

Ex. : le propranolol est fortement métabolisé mais il est actif. Donc par VO ou IV ce n'est pas la même molécule qui agit.

Résultat : cf tableau p. 28

- . Biodisponibilité généralement faible pour les lipophiles
- . Pour les hydrophiles, même s'ils sont peu absorbés, ils ne sont pas métabolisés donc la biodisponibilité est plutôt bonne.
  - \* la liaison aux protéines plasmatiques
  - \* le volume de distribution et la distribution tissulaire
  - \* la pénétration dans les tissus
  - \* l'élimination par le rein : une molécule hydrophile sera éliminée sous forme native  
une molécule lipophile sera éliminée sous forme métabolisée

La lipophilie conditionne aussi la thérapeutique.

Ex. : pour un cirrhotique, un insuffisant hépatique, on donnera des  $\beta$  bloqueurs hydrophiles : Absorption correcte  
Pas de métabolisation donc pas de risque de surdosage

Ex. : Pour une personne âgée ou un insuffisant rénal, on donnera des  $\beta$  bloqueurs lipophiles : Métabolisation hépatique  
Le rein éliminera toujours le métabolite inactif



G A S P A

10

Ex. : Si insuffisance rénale et hépatique ; on donnera des produits intermédiaires afin de répartir les risques.

Ex. : Si on ne veut pas d'effets centraux, on donnera un produit hydrophile qui ne passera pas la BHE.

Si on veut des effets centraux (exemple contre les tremblements), on donnera un  $\beta$  bloqueur lipophile.

**ATTENTION** : un  $\beta$  bloqueur aggrave les dépressions

## 2 - Propriétés pharmacodynamiques

### → Sélectivité pour les récepteurs $\beta_1$

Elle n'existe qu'à dose modeste.

A dose forte, il y a perte de la cardio-sélectivité.

Elle est intéressante pour l'asthmatique  
le syndrome de Raynaud  
l'artérite des membres inférieurs légère (sinon les  $\beta$  bloqueurs sont contre-indiqués)

### → Activité symptomatique intrinsèque

• Les  $\beta$  bloqueurs ont un petit pouvoir stimulant  $\beta$ .

• Observations in vitro : 1e : pas de NA

2e : administration du produit  $\Rightarrow$  stimulation  $\beta$  légère

Ex. : pindolol a 15 à 20 % d'activité intrinsèque ce qui est intéressant car on évite le blocage complet des récepteurs. ( $\beta_2$  surtout).

**Remarque** : On a une nette amélioration de l'activité  $\beta$  bloqueur par rapport au DCI qui avait 50 à 60 % d'activité intrinsèque.

L'activité intrinsèque est intéressante pour les asthmatiques, le syndrome de Raynaud, le sujet âgé (le  $\beta$  bloqueur strict peut précipiter une insuffisance cardiaque donc on donnera un  $\beta$  bloqueur avec une activité intrinsèque).

Celiprolol CELECTOL® : pouvoir  $\beta_1$  bloqueur -  $\beta_2$  agoniste -  $\alpha_2$  bloquant (faible).

Au niveau présynaptique :  $\beta_2$  stimulé  $\Rightarrow$  accélération de l'exocytose

$\alpha_2$  inhibé  $\Rightarrow$  empêche le feed back négatif  $\Rightarrow$  exocytose

### → Effet stabilisant de membrane = "quinidine-like"

Peu de  $\beta$  bloqueurs possède cet effet.

Cf tableau p. 27.

### → Pouvoir $\alpha$ bloquant

• N'existe que pour un seul isomère du labétalol

• Au début, il y avait de nombreux accidents tensionnels : En fait, il faut l'administrer chez des sujets allongés et augmenter les doses progressivement.

• Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque ou hépatique.



G A S P A

• Il est utilisé en chirurgie pour faire une hypotension contrôlée pendant l'anesthésie. (diminue la TA à 50 ou 60 mmHg : seuil minimum pour lequel les régulations locales sont encore possibles).

- les personnes souffrant d'anévrisme : on diminue la pression et on limite le risque de rupture

- pour des opérations risquant de saigner beaucoup, on limite la perte de sang et le temps de l'opération.

### III - INDICATIONS THERAPEUTIQUES

#### A - ADMINISTRATION EN I.V.

Après l'infarctus du myocarde, les  $\beta$  bloqueurs jouent un rôle cardio-protecteur.

#### B - ADMINISTRATION V.O

##### 1 - Cardiologie

→ Prévention crise d'angor

Les  $\beta$  bloqueurs sont contre-indiqués si la crise est due à un spasme des artères coronaires.

Les  $\beta$  bloqueurs sont intéressants dans le traitement de fond.

→ Traitement myocardiopathie obstructive

Le mécanisme d'action est inconnu mais les  $\beta$  bloqueurs sont très efficaces.

##### 3 - Neurologie

Le propranolol est surtout utilisé pour la migraine, les tremblements, le stress...

Avantage par rapport aux NL : ils ne baissent pas la vigilance ni les capacités.

#### C - COLLYRES

Le timolol fut le 1<sup>e</sup> sur le marché. Il est très utilisé.

**ATTENTION** : Les  $\beta$  bloqueurs sont utilisés dans le glaucome ouvert mais contre-indiqué dans le glaucome fermé.

### IV - EFFETS SECONDAIRES

→ Les  $\beta$  bloqueurs sont de bons médicaments si on suit les indications :

Les effets indésirables surviennent en cas d'erreur de posologie : mauvais dosage, spécialité inadaptée.

→ Effets sérieux

- bradycardie due à l'effet chronotrope négatif
- I.C. due à l'effet inotrope négatif



G A S P A

Groupement d'Achat des Spécialités Pharmaceutiques et Accessoires

3. rue Bechevelin  
69007 LYON  
Tel: 78 58 71 72  
Fax: 78 58 61 (N)

18

## V - PRECAUTIONS D'EMPLOIS

Le prof y tient beaucoup, elles sont à savoir.

### → **Jamais d'interruption brusque du traitement**

Cela s'explique par le phénomène de régulation :

- si les récepteurs sont trop stimulés : diminution du nombre de récepteurs = c'est la down régulation.
- si les récepteurs sont trop bloqués : augmentation du nombre de récepteurs : c'est la up régulation

Cf cours de 3e année.

### → **Artérite peu sévère, maladie de Raynaud**

Surtout de labétolol.

### → **Associations dangereuses**

- Elles ne sont que théoriques. Certaines associations sont possibles en tenant compte du malade, de la pathologie. Pour cela, il faut bien connaître son patient.
- Les digitaliques : association avec beaucoup de prudence.

## VI - PRATIQUE SPORTIVE

A lire





G A S P A

2ème heure de cours du 05/04/95

# LES ANTICALCIQUES

## I - RAPPELS SUR LE CALCIUM (p. 36)

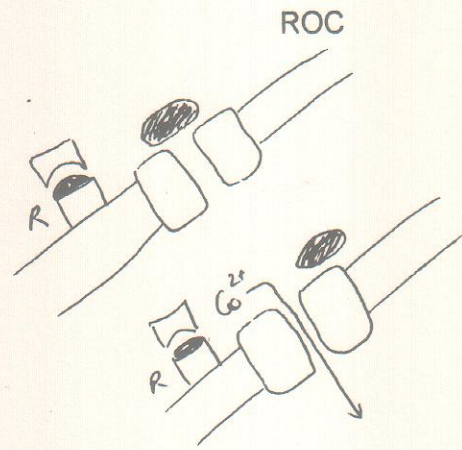
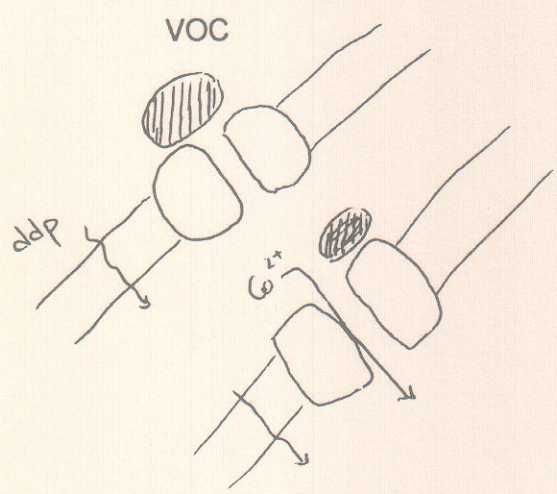
- Rôle important du calcium

Au niveau du muscle :

- **muscle strié** : Le  $Ca^{2+}$  est contenu dans des citernes de stockage dans la cellule. Les anticalciques n'auront aucun effet sur les muscles striés.
- **muscle lisse** : il n'y a pas de citernes de stockage, le  $Ca^{2+}$  est reçu de l'extérieur.
- **muscle cardiaque** : la cellule aurait des citernes, mais elles auraient un rôle accessoire. (Pas de rôle bien défini).

- Il existe deux systèmes d'entrée du  $Ca^{2+}$  :

- **VOC ou POC** : canaux voltage dépendants. A partir d'un degré de dépolarisation, le canal s'ouvre et permet l'entrée du calcium.
- **ROC** : canaux couplés à un récepteur. Quand le récepteur est excité, le canal est ouvert.



par ddp ou par couplage au récepteur, la protéine bloquant le récepteur est déplacée et le canal est ouvert.

Il y a un grand potentiel d'entrée de  $Ca^{2+}$  dans la cellule :  $\frac{Ca^{2+} \text{ extracellulaire}}{Ca^{2+} \text{ intracellulaire}} = 10\ 000$

Le  $Ca^{2+}$  entraîne alors des effets biologiques.

- Puis le  $Ca^{2+}$  sort par des pompes ATP dépendantes.
- Cf schéma p.36 : rôle du  $Ca^{2+}$ .
- Les anticalciques vont bloquer le canal  $Ca^{2+}$  VOC



## II - PRESENTATION DES ANTICALCIQUES

- Il existe 3 molécules de base :

- nifédipine (ADALATE®)  
famille des dihydropyridine (DHP)
- diltiazem (TILDIEM®)
- vérapamil (ISOPTINE®)

- Les autres anticalciques sont intéressants mais on ne connaît pas bien leur mécanisme d'action.

- Les anticalciques bloquent seulement les VOC.

Il y en a au niveau de la musculature des artéioles et au niveau du coeur.

Suivant leur localisation (artères ou coeur), les canaux ne sont pas exactement les mêmes.

Suivant les produits, il y aura un tropisme différent.

	nifédipine	diltiazem	vérapamil
• Tropisme artériel ↳ stimulation cardiaque réflexe	+++ +++	++ +	+ 0
• Tropisme cardiaque ↳ dépression cardiaque directe	0 0	++ +	+++ +++
• Effet cardiaque	stimulation	pas d'effet	dépression

- Tropisme artériel : le blocage des canaux calciques entraîne un relâchement de la paroi artérielle, c'est-à-dire une dilatation.

Il y a diminution des résistances périphériques et chute tensionnelle.

Il y a alors une stimulation sympathique réflexe et libération de NA qui agit sur les récepteurs  $\beta_1$  cardiaques : stimulation du coeur.

- Tropisme cardiaque : le  $Ca^{2+}$  n'entre plus dans la cellule (pace-maker; tissu de conduction, tissu contractile).

Il y a dépression cardiaque directe (en opposition à réflexe).

- Effet cardiaque résultant : cf tableau ci-dessus.

Le diltiazem n'a pas d'effet (globalement) et c'est intéressant chez les gens qui font de l'angine de poitrine.

- On a donc 3 médicaments très typés destinés à des patients différents.  
Ces produits auront des effets indésirables différents.

- Cf tableau p. 40

Le prof conseille de savoir le retrouver logiquement.

**N.B.** : Intérêt du spasme artériel diminué :

chez les angineux et chez les personnes âgées (1 spasme cérébral).



## SUITE DU COURS SUR LES ANTICALCIQUES

- Les anticalciques sont donc apparemment un groupe homogène mais ils sont hétérogènes par rapport à leur tropisme.

Si le coeur est fragile, on préférera utiliser le diltiazem qui dilate les artères (il diminue donc la postcharge et le travail du coeur).

- Les DHP agissent sur toutes les musculatures lisses.

Elles améliorent la circulation cérébrale = Nimotop®.

Il existe une anti-DHP (Bay K 8644) qui favorise l'entrée du  $Ca^{2+}$ .

On trouvera certainement une application (c'est la même activité que les glucosides cardiotoniques).

Donc les DHP auront d'autres indications (bronches, veines...).

- Les phénylalkylamines sont à l'étude, on cherche à avoir des durées d'action prolongées  $\Rightarrow$  formes LP.

Page 41 -

### IV - UTILISATION CLINIQUE DES ANTICALCIQUES

#### A - INDICATIONS THERAPEUTIQUES

##### \* Hypertension artérielle

- On utilise d'abord les DHP mais aussi le diltiazem et le vérapamil.

- Ces produits sont d'autant plus actifs que la cellule est mal polarisée (c'est le cas dans HTA, IC ...) d'où une action plus élevée par rapport à l'action sur les cellules normales.

- L'HTA peut être accompagnée de troubles cardiaques

$\Rightarrow$  le diltiazem et le vérapamil ont alors un intérêt certain.

##### \* Angor

- On reproche aux DHP de trop diminuer la pression sanguine, ce qui est dangereux, car la postcharge diminue et entraîne une tachycardie réflexe, c'est-à-dire une augmentation du travail cardiaque.

Donc on évite la DHP dans le traitement de l'angor.

Souvent on donne des dérivés nitrés (vasodilatateurs puissants) qu'il ne faut pas associer aux DHP car on provoque alors une sous alimentation coronaire, d'où une recrudescence des crises et un risque d'infarctus.



G A S P A

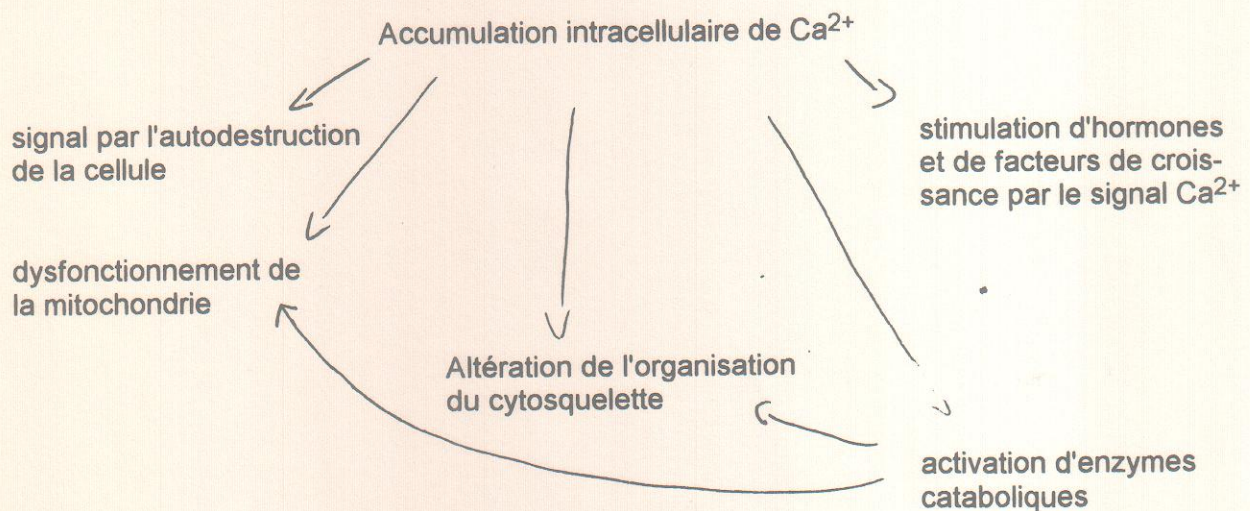
- S'il y a un risque proangineux, on associe DHP et  $\beta$  bloquant. (Eviter vérapamil +  $\beta$  bloquant)
- On utilise le vérapamil s'il y a des troubles du rythme.
- Avec le diltiazem, la dilatation artérielle est suffisante pour abaisser la postcharge et diminuer le travail du coeur.
- Autres produits = bépridil
- En cas d'angor de repos = il faut calmer un spasme artériel = on donne surtout des DHP (mais aussi les autres).

### \* Troubles du rythme cardiaque

- vérapamil
- Le diltiazem possède aussi de bonnes propriétés mais à un degré plus faible.

### \* Protection myocardique au cours de l'infarctus

- Rôle protecteur des anticalciques
- Le  $Ca^{2+}$  a un rôle indispensable dans la fonction cellulaire, mais quand il y a trop de  $Ca^{2+}$  (sur le plan quantitatif et cinétique) c'est :
  - . un signal par l'autodestruction de la cellule
  - . un signal pour le dysfonctionnement de la mitochondrie
  - . une altération du cytosquelette
  - . une activation des enzymes du catabolisme



Récemment un papier a été publié mettant en doute l'intérêt des anti- $Ca^{2+}$  dans cette indication.

### \* Syndrome de Raynaud = DHP et diltiazem

### \* Troubles ischémiques cérébraux :

Nimotop® = tropisme vasculaire cérébral.



G A S P A

**\* Autres indications**

- . migraine : testé directement chez l'homme. effet antispasme nimodipine et vérapamil.
- . algies vasculaires de la face : antispasme
- . asthme
- . dysménorrhée
- . épilepsie
- . syndrome de sevrage

**B - Effets indésirables**

- \* vasodilatation excessive
- \* Aspect proangineux
- \* Insuffisance ventriculaire (surtout avec vérapamil)
- \* Troubles de la conduction (surtout avec vérapamil)

Il ne faut pas associer le vérapamil avec un autre dépresseur cardiaque ( $\beta$  bloqueurs, amiodarone, digitaliques...). Possible seulement si on agit avec prudence et en adaptant la posologie.

- \* nifédipine et diltiazem sont contre-indiqués chez la femme enceinte.



# LES MEDICAMENTS DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE

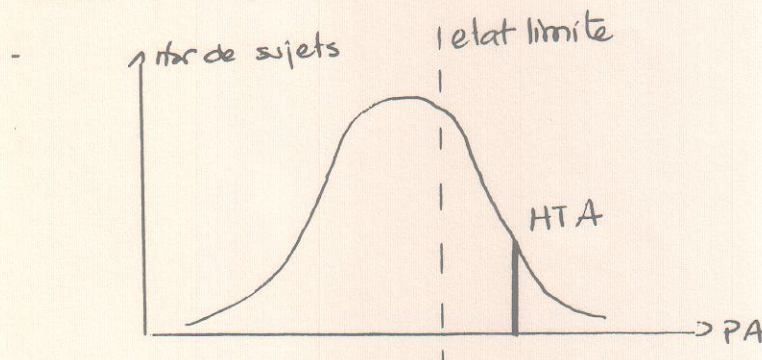
Page 45

## I - RAPPELS

### A - TENSION ARTERIELLE NORMALE ET PATHOLOGIQUE

-  $PA = DC \times RP$                        $DC = VES \times FC$

- Chez la plupart des malades, il y a une augmentation des RP.  
Les médicaments ont été efficaces quand on a su diminuer les RP.  
(Les  $\beta$  bloqueurs ne sont pas actifs sur la PA par diminution du débit cardiaque mais bien par diminution des RP)



Courbe gaussienne de répartition de la PA.  
Valeurs données par l'OMS (p. 46)

- Il y a un rythme circadien de la PA chez un normotendu comme chez un hypertendu.
  - . à peu près uniforme dans la journée
  - . maximum le soir
  - La nuit, la PA s'abaisse avec un minimum vers 3-4 h du matin.
- Il y a aussi un rythme circadien de la FC.
- On est actuellement capable d'enregistrer la PA en continu chez un individu.  
(Cf 1er schéma en haut p. 46)  
Élévation vers 16 h due à un stimulus douloureux  
Élévation vers 24 h due à l'activité sexuelle  
(d'où prudence chez les cardiaques avec les galipettes !).
- Les chiffres de l'OMS varient avec l'âge et le sexe :
  - . la PA est plus faible chez la femme que chez l'homme
  - . chez un sujet âgé, il ne faut pas chercher à trop diminuer la PA (vers 175/100).



## B - LES GRANDES CATEGORIES D'HYPERTENSION ARTERIELLE

- L'HTA est une maladie des pays industriels :

- surconsommation de graisse et d'alcool
- surcharge pondérale . . .

- HTA secondaires

Elles ne représentent que 5 à 10 % des HTA totales.

Elles sont dues à des maladies rénales, endocriniennes

Il faut traiter la cause de l'HTA

On donne des anti-HTA en attendant l'opération ou si le patient est inopérable

- HTA primitives : 90 à 95 %

Il existe des facteurs prédisposants (hérédité)

" " des facteurs aggravants

Hérédité :

- Méthode de Galton :

On compare un couple de vrais jumeaux et un couple de faux jumeaux.

On étudie la corrélation de la pathologie.

Elle est plus forte dans le cas de l'HTA avec les vrais jumeaux.

Coefficient de corrélation : 0,27 jumeaux dizygotes

0,18 frères et soeurs

(preuve d'une influence maternelle non héréditaire).

- Souches de rats génétiquement hypertendus



G A S P A

RONEO IV du 26/04/95 - 16 h - 18 h  
PHARMACOLOGIE - M. LEGHEAND

EXBRAYAT Ch.  
FEUILLET C.

## SUITE DES MEDICAMENTS DE L'HTA

### 2 - L'HTA essentielle

\*

#### → Facteur prédisposant : l'hérédité

Des études sur des jumeaux monozygotes, dizygotes ont montré l'importance de l'hérédité. Les études sur des frères et soeurs ainsi que le coefficient de corrélation des PA entre mère et enfant montrent que le déroulement de la grossesse doit aussi avoir son importance : il y aurait une hérédité maternelle.

#### → Facteurs favorisants

- environnement
- facteurs psychiques : l'HTA a une composante psychosomatique = un trouble du psyché se projette sur une partie du corps (soma). Ce peut être la vessie, le colon, les poumons ou les mécanismes de régulation de la PA.
- mode de vie : la consommation chronique d'alcool augmente les RP alors qu'une consommation aiguë provoque une VD et donc une chute tensionnelle.
- âge : l'HTA débute surtout à l'âge adulte
- alimentation : suralimentation, graisses, NaCl excessif

Des études sur des souches de rats génétiquement hypertendus ont montré une sensibilité de ces rats plus importante face au stress. Ils font des "attaques" plus souvent, d'autant plus que leur alimentation est salée. *et ceci*

**N.B** : Ces souches de rats sont obtenues par croisements successifs entre frère et soeur ayant la PA la plus haute.

Chez les gens à risque : il faut éviter le sel, surtout les excès.

Cf p. 48 : le schéma du haut montre l'évolution de la PAS en fonction de l'âge et du régime sodé.

Le schéma du bas montre la corrélation HTA-consommation sodée

**Remarque** : Une exception : Rarotonga : la consommation de sel est faible mais la prévalence est très grande.





G A S P A

**\* L'HTA est une maladie multifactorielle avec 4 facteurs importants :**

- un facteur cardiogénique
- un facteur neurogénique
- un facteur néphrogénique
- un facteur membranaire : il y aurait un déficit de fonctionnement de la pompe NaKATPase

**\* Lien entre HTA - obésité androïde - diabète**

- L'obésité androïde : accumulation d'une masse lipidique au niveau de l'abdomen différente de l'obésité gynoïde = accumulation d'une masse lipidique au niveau des hanches et des cuisses.

A cette obésité androïde s'ajoute souvent

- une surcharge pondérale
- un DNID
- une hypercholestérolémie
- une hypertriglycéridémie

Il y a donc un trouble de la régulation de la PA plus un trouble du métabolisme des sucres et des lipides.

Cf article joint : Lire au moins l'introduction qui nous a été lue par le prof. Cet article tente de démontrer l'importance de l'hyperinsulinisme et de l'insulinorésistance dans la survenue de l'HTA.

Cf p. 49 et 50 : Diabète, obésité et HTA sont corrélés  
L'hyperinsulinémie est leur point commun

Il se pose le problème de la thérapeutique et du choix du médicament.  
Cf p. 50 : tableau indiquant les principaux effets des différents médicaments.  
Il faut bien prendre en compte les différents facteurs avant de choisir.

## **C - SYMPTOMES ET RISQUES DE L'HTA**

**\* Les complications**

- au niveau du coeur

Hypertrophie du ventricule gauche due à la difficulté du coeur à éjecter le sang dans des artères trop étroites. Il y a souvent évolution vers une insuffisance cardiaque (IC) qui se développe à bas bruit.

- au niveau du cerveau
- au niveau de l'oeil
- au niveau du rein

- au niveau de l'artère aorte : ectasie

anévrisme : il y a développement d'une colonie bactérienne entre l'intima et la média de la paroi dilatée de l'aorte. Or, à tout moment, il y a risque de rupture, donc de libérer les bactéries d'où un choc septique souvent mortel.

^  
risque



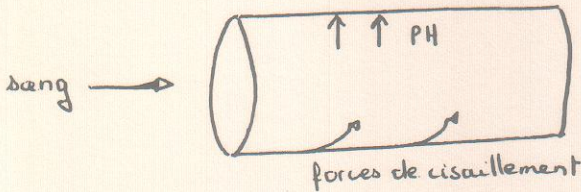
G A S P A

\* Avant 1950

- IC
- Hémorragie cérébrale = attaques
- cardiopathie ischémique = infarctus
- IR

\* Explication schéma p. 51

HTA due à une augmentation des RP (hypertonie sympathique + hyperactivité SRAA), les anti-HTA efficaces seront donc ceux qui feront baisser les RP.



PH = forces transversales (Pression Hydrostatique)  
 cisaillement : forces longitudinales  
 contraintes tangentielles

Ce sont des facteurs d'usure qui vont déformer la paroi des artères.

On va avoir des conséquences :

- sur les cellules musculaires lisses avec baisse de la perméabilité de la média.
  - sur les cellules endothéliales avec augmentation de la perméabilité de l'endothélium car les forces de cisaillement vont créer des "trous".
- On aura ainsi un remodelage de la paroi artérielle avec pour conséquence l'artériosclérose

**Remarque** : l'augmentation du tonus contractile entraîne une VC qui est un facteur autoaggravant  
 ⇒ Phénomène d'auto-entretien de l'HTA

## II - MEDICAMENTS ANTIHYPERTENSEURS

### A - GENERALITES

\* Ils sont surtout valables pour les HTA primaires

- \* Il en existe 6 sortes :
- |                     |   |  |
|---------------------|---|--|
| - Natriurétiques    | } | Médicaments de 1ère intention<br>(en monothérapie) |
| - $\beta$ bloqueurs |   |  |
| - IEC               |   |  |
| - Anticalciques     |   |  |

Le choix se fait en fonction du sujet : âge, état physiologique...

- |  |   |                                       |
|--|---|---------------------------------------|
| - $\alpha_1$ bloqueurs (périphériques) | } | jamais prescrits en<br>1ère intention |
| - $\alpha_2$ stimulants (centraux)     |   |                                       |

\* des produits divers.

\* Schéma p. 52 : Régulations de la PA.  
On peut intervenir à différents niveaux.

p. 53 : Liste des lieux d'intervention pour réguler l'HTA.





ASP A

## 1 - La "Clonidine et ses copines" dicit le prof

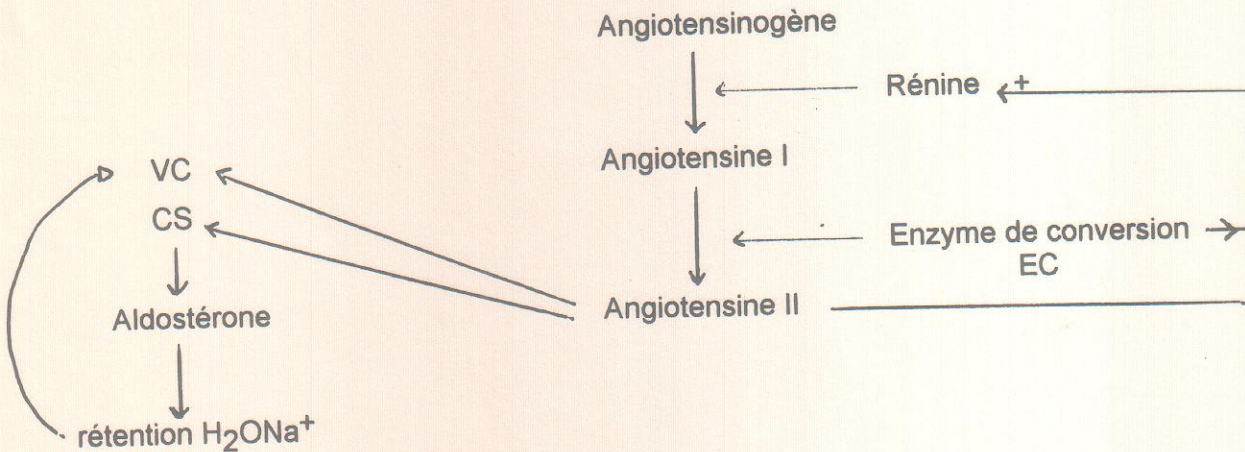
- \* Bonne tolérance.
- \* Risques :
  - chez le sujet âgé
  - en cas de syndrome de Raynaud
  - en cas d'arrêt brusque du traitement

**Remarque** : on a un clocher hypertensif par administration de la clonidine en IV. Ces phénomènes ne se voient pas si on la donne en voie orale.

## 2 - α Méthyldopa

- \* C'est une prodrogue qui agit au niveau central. Elle emprunte la "machinerie" de la NA pour se transformer en α Méthyl NA.  
On n'observe pas de pic hypertensif
- \* E.I : double toxicité : - hépatique  
- médullaire : il faut faire une exploration soignée des lignées sarigüines et maintenir une surveillance biologique pendant tout le traitement.
- \* On n'a pas de phénomène de rebond hypertensif à l'arrêt brusque du traitement.

## E - LES IEC



Rénine : produite au niveau du rein par stimulation du sympathique sur les  $\beta_1$  = c'est le facteur limitant.

Angiotensinogène : produit au niveau du foie.

Enzyme de conversion : produit par l'endothélium vasculaire.

**N.B.** : l'endothélium vasculaire = monocouche de cellules = 2 kg  
 = s'étale sur environ 700 m<sup>2</sup>  
 = système de protection  
 | glande endocrine  
 | intervient dans la coagulation...

Il y a 2 pools d'EC : 1 pool fixé à la surface de l'endothélium  
1 fraction circulante



G A S P A

La fraction liée est très active au niveau du poumon : toute l'Ag I est transformée en Ag II en un seul passage.

- \* L'Ag II est responsable des différents effets :
  - vasoconstricteur
  - action sur les corticosurrénales : augmente la production d'aldostérone, avec par la suite, rétention hydrosodée
  - amplifie la stimulation sympathique
  
- \* L'EC agit sur la bradykinine en accélérant son catabolisme en peptides actifs. la bradykinine est un vasodilatateur.
  
- \* Les recherches actuelles portent sur :
  - les IEC
  - les inhibiteurs d'Ag II (sur son récepteur)
  - les inhibiteurs de rénine

# Obésité, diabète, dyslipidémie et hypertension artérielle : une association non fortuite

Méd et Hyg  
51, 296-299, 1993

par J.-J. Crimm (Lausanne)

Le «syndrome X» est caractérisé par l'association d'une intolérance au glucose, d'une hypertriglycéridémie, d'une hypertension artérielle et d'une obésité abdominale. Toutes ces affections sont liées à une résistance à l'insuline. Les notions épidémiologiques et physiopathologiques récentes sont résumées et présentées de manière à permettre une compréhension globale de ce syndrome. La correction de la résistance à l'insuline devrait être prise en compte lors des interventions thérapeutiques sur les patients entrant dans ce cadre.

Il y a plus de cinquante ans, *Himsworth* proposait de diviser les diabétiques en deux catégories : ceux qui sont sensibles à l'insuline et ceux qui ne le sont pas (1). Vingt ans plus tard, *Vague* décrivait un syndrome associant diabète, obésité androïde, hypertension artérielle et hyperuricémie (2). Plus récemment, *Reaven* (3) proposait le terme de «syndrome X» pour décrire un groupe de pathologies ayant en commun la résistance à l'insuline. On les trouve souvent réunies, en totalité ou en partie, chez des patients ou dans certaines familles. Au sens strict, le «syndrome X» comprend la résistance à la captation du glucose stimulée par l'insuline, l'intolérance au glucose, l'hyperinsulinémie, l'augmentation des VLDL («Very Low Density Lipoprotein») des triglycérides, une diminution du HDL («High Density Lipoprotein») cholestérol ainsi que l'hypertension artérielle.

Le patient-type présentant un syndrome X associe un diabète non insulino-dépendant, une obésité abdominale, une hypertriglycéridémie et une hypertension artérielle. La résistance à l'insuline serait le lien entre ces différentes affections. Elles contribuent par ailleurs toutes à accroître le risque vasculaire. L'objet de cet article est de décrire les différents aspects de la résistance à l'insuline en évoquant, lorsque cela est possible, les mécanismes physiopathologiques. Leur compréhension est utile pour une prise en charge cohérente des patients intolérants au glucose et des diabétiques de type II.

## Résistance à l'insuline et obésité

On observe une résistance à l'insuline aussi bien dans l'obésité simple que dans le diabète de type II. Les conséquences métaboliques sont toutefois différentes dans les deux cas. La plupart des hypothèses physiopathologiques imaginables ont été explorées : quantité et fonction des récepteurs, événements «post-récepteurs» : transport du glucose, phosphorylation du glucose, enzymes de la glycolyse, shunt des pentoses, oxydation du glucose ou synthèse du glycogène (4). Les deux derniers mécanismes, s'ils ne sont pas seuls, jouent probablement un rôle important.

### A. Compétition entre le métabolisme des lipides et l'oxydation du glucose

Les taux circulants d'Acides Gras Libres (AGL) sont augmentés chez l'obèse. Les métabolites de l'oxydation de ces derniers ont un effet inhibiteur sur les enzymes clés du métabolisme du glucose (5). Il s'agit bien d'une compétition entre substrats. Plus l'oxydation des lipides augmente, plus celle du glucose diminue.

### B. Utilisation non oxydative du glucose

Même lorsque la tolérance au glucose est normale, son métabolisme n'est pas le même chez l'obèse que chez la personne maigre non diabétique. L'obèse préfère utiliser son glucose de manière non oxydative sous forme de stockage pour la synthèse du glycogène. Ceci tend à diminuer les dépenses énergétiques et initie un cercle vicieux avec un renforcement de l'obésité et une aggravation de la résistance à l'insuline.

## Les lipides

*Felber* et coll. (6) ont bien montré comment, à terme, l'insulino-sécrétion avait tendance à diminuer chez le diabétique obèse et insulino-résistant. Il existe par ailleurs une relation inverse entre l'insulinémie et le taux d'acides gras libres circulants (7). Mais la suppression du taux d'AGL se fait moins bien chez les sujets insulino-résistants. Il existe donc aussi une résistance à la régulation par l'insuline du métabolisme des AGL. L'hyperinsulinémie présente avant l'apparition du diabète est capable de maintenir la glycémie et le taux d'AGL circulants dans des limites quasi normales.

Si l'on analyse le problème plus en aval, au niveau des lipoprotéines, on constate une relation entre résistance à l'insuline pour la captation du glucose et une augmentation de la sécrétion des VLDL ainsi qu'une hypertriglycéridémie. L'hypertriglycéridémie serait donc secondaire à la résistance à l'insuline et l'hyperinsulinémie. Inversement, lorsque la résistance à l'insuline est corrigée par une perte pondérale, l'hyperinsulinémie et le taux de triglycérides diminuent. L'expérimentation animale nous montre une relation directe entre insulinémie et production de VLDL triglycérides hépatiques (8).

## L'hypertension

La «San Antonio Heart Study» (9) illustre bien les interrelations entre pression artérielle, tolérance au glucose et poids corporel. Lors de l'observation de 3000 personnes âgées de 25 à 64 ans ( $m = 43$  ans), 9,8% présentaient une hypertension artérielle (TA diastolique  $> 95$  mmHg ou traitement antihypertenseur), 9,3% étaient diabétiques (type II) et 11,1% intolérants au glucose (normes de l'OMS). 54,3% étaient obèses (BMI  $> 27$  kg/m<sup>2</sup> pour les hommes, plus de 26 kg/m<sup>2</sup> pour les femmes). 60% de cette cohorte était d'origine mexicaino-américaine et était proportionnellement plus riche en diabétiques et états insulino-résistants que les 40% de Blancs non hispaniques. Si l'on divise cette population en sept classes de réponses insulino-croissantes après une charge de glucose, on observe une progression semblable pour la tension artérielle, l'obésité, l'hypertriglycéridémie, le diabète de type II, l'intolérance au glucose et, dans une moindre mesure, la cholestérolémie. La même étude montre que le degré d'insulinémie ne permet pas de distinguer deux groupes, dont l'un serait, par exemple, génétiquement pathologique. La distribution des insulinémies, est «normale» et les valeurs hautes sont la partie droite de la queue de la courbe de Gauss.



Le fait que les hypertendus obèses et/ou diabétiques de type II soient insulino-résistants n'est pas tellement étonnant. Il est en revanche plus difficile d'expliquer une relation indépendante entre hyperinsulinisme ou insulino-résistance et hypertension artérielle. Ferrannini et coll. (10) ont étudié des sujets hypertendus non traités, dont le poids et la tolérance au glucose étaient normaux en combinant la technique du clamp euglycémique et la calorimétrie indirecte. Ces sujets présentaient une diminution de la captation du glucose de 30 à 40% par rapport à des sujets normaux lors du maintien d'une insuliniémie élevée. Le défaut d'utilisation du glucose (= résistance à l'insuline) concernait presque uniquement le stockage (synthèse du glycogène dans les muscles). Cette résistance à l'insuline ne paraît pas réversible avec le traitement de l'hypertension.

Les mécanismes physiopathologiques expliquant l'apparition d'une hypertension artérielle chez un sujet insulino-résistant ou l'inverse sont encore hypothétiques. La résistance à l'insuline semblerait plutôt précéder l'hypertension artérielle. L'hyperinsulinémie consécutive à l'insulino-résistance pourrait avoir les effets suivants : rétention sodée au niveau du rein, stimulation du système nerveux sympathique, influence sur l'action du sodium dans la membrane des cellules musculaires lisses des artères (11).

### Le diabète

La captation du glucose stimulée par l'insuline lors d'expériences de clamps euglycémiques est diminuée de manière semblable, selon que l'on observe des sujets intolérants au glucose ou des diabétiques de type II. La résistance à l'insuline peut donc être aussi importante, que la glycémie à jeun se situe à 5,5 mmol/l ou à 14,0 mmol/l (3). On peut en déduire que la résistance à l'insuline à elle seule, n'explique pas la détérioration progressive de la tolérance au glucose, il doit exister d'autres facteurs. Hollenbeck et Reaven (12) ont étudié la captation du glucose chez des sujets en bonne santé et avec une tolérance au glucose normale. Ce travail montre des différences de captation, donc de sensibilité à l'insuline, allant du simple au triple. Lors de l'épreuve orale de tolérance au glucose on mesure aussi les insuliniémies. Ces dernières sont d'autant plus hautes que la sensibilité à l'insuline est moindre. Certains sujets «normaux», mais insulino-résistants doivent sécréter plus d'insuline pour conserver une tolérance au glucose normale. A terme, c'est l'impossibilité, chez certains sujets, de maintenir une sécrétion insulinique élevée pour compenser la résistance à l'insuline qui conduira à l'intolérance au glucose, puis au diabète.

La question est de savoir si l'impossibilité de maintenir une hyperinsulinémie est due à un déficit primaire ou secondaire à l'hyperglycémie. La réponse encore ouverte est «probablement les deux à la fois».

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer la relation résistance à l'insuline-diminution de la tolérance au glucose.

1. L'influence d'une insulino-résistance sur le métabolisme des AGL libres a été décrite dans le chapitre concernant les lipides. Ferrannini et coll. (13) ont montré que des taux augmentés d'AGL circulants peuvent diminuer la captation de glucose, par compétition de substrat. Il est aussi établi qu'une diminution de la concentration des AGL par une perfusion d'acide nicotinique, un agent hypolipémiant, la captation du glucose s'améliore (6). Vu l'énorme dispersion des glycémies observée chez les sujets ayant une insulino-résistance semblable, ce mécanisme ne joue probablement pas un rôle majeur.

2. L'oxydation accrue d'AGL par le foie stimule la gluconéogenèse et donc la production hépatique de glucose. Ce mécanisme a aussi été proposé, puis contesté, comme facteur

contribuant au phénomène de l'aube. L'administration d'agents bloquant l'oxydation hépatique des AGL entraîne une baisse de glycémie (3). Chez un sujet insulino-résistant, dont les possibilités de compensation d'insulino-sécrétion sont dépassées, une faible augmentation de la production hépatique de glucose peut entraîner une hyperglycémie relativement importante.

3. Les sujets insulino-résistants présentent un défaut de stockage du glucose sous forme de glycogène (14). Des études avec biopsie musculaire montrent une diminution de l'activité de la glycogène synthétase.

Tous les mécanismes évoqués peuvent être complémentaires. Ils se situent à des niveaux et des étapes différents, quelque part entre les déterminants génétiques, l'influence de facteurs environnementaux et le diabète avéré.

### Conclusions

L'hyperinsulinémie est un facteur de risque cardio-vasculaire puissant. Ceci a été démontré par trois études prospectives au moins, effectuées sur des populations non diabétiques (15, 16). Il s'agit d'un facteur indépendant, y compris de la glycémie (17). Il n'y a aucune raison de penser que l'hyperinsulinémie ne soit pas aussi un facteur de risque vasculaire chez le diabétique. Il est probable que c'est la tentative de l'organisme de compenser la résistance à l'insuline qui met en route une cascade d'événements jouant un rôle majeur dans la genèse de l'hypertension artérielle et de la maladie coronarienne. Pour Ferrannini (9) il existerait un gène commun de la résistance à l'insuline. Selon la présence ou non d'un gène supplémentaire *b*, *l* ou *h*, le diabète, l'hyperlipidémie ou l'hypertension artérielle pourraient apparaître. Ceci rend un peu moins paradoxal le fait que le seul traitement de l'hypertension artérielle permette de réduire le nombre d'accidents cérébro-vasculaires mais pas la maladie coronarienne. Il faudrait donc aussi traiter l'insulino-résistance. Une étude récente (18) révèle que les futurs diabétiques de type II et hypertendus ont aussi en commun un développement *in utero* «suboptimal». Le syndrome X serait associé à un poids relativement bas à la naissance.

D'un autre côté, le rôle de l'obésité en tant que facteur de risque vasculaire est devenu plus clair à partir du moment où l'on a réalisé que celle-ci était un état hétérogène (19). Les patients présentant une obésité abdominale, avec un rapport taille/hanche supérieur à 0,85 ont un risque cardio-vasculaire élevé. Les obèses de type gynoïde, dont le quotient taille/hanches est inférieur à 0,85 ne présentent qu'un excès de risque très faible. L'insulino-résistance est plus prononcée dans l'obésité abdominale. Ceci s'explique probablement par une sécrétion accrue d'androgènes (chez les femmes) et de cortisol (20).

La lutte contre le risque coronarien est l'un des objectifs majeurs, à long terme, du traitement du diabète, de l'hypertension et des hyperlipidémies. Les stratégies de prise en charge de ces patients devraient tenir compte de la résistance à l'insuline. C'est le cas, en particulier, dans le choix des médicaments antihypertenseurs où les produits neutres, voire améliorant la résistance à l'insuline, devraient être préférés à ceux qui la détériorent (15). La correction de l'excès pondéral et l'introduction d'un programme d'activité physique régulière restent des interventions fondamentales.

### Bibliographie

1. Himsworth H. : Diabetes mellitus : a differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet* 1, 127-130, 1936.

2. *Vague J.* : The degree of masculine differentiation of obesities : a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous diseases. *Am J Clin Nutr* 4, 20-34, 1956.
3. *Reaven G. M.* : Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37, 1595-1607, 1988.
4. *Golay A., Felber J. P., Jéquier E., De Fronzo R. A. and Ferrannini E.* : Metabolic basis of obesity and non insulin-dependant diabetes. *Diabetes Metab Rev* 4, 727-747, 1988.
5. *Randle P. J., Garland P. B., Hales C. N. and Newsholme E. A.* : The glucose fatty acid cycle and diabetes mellitus. *Ciba Found Colloq Endocrinol* 15, 192-216, 1964.
6. *Felber J. P., Ferrannini E., Golay A., Meyer H. U., Thiebaud D., Curchod B., Maeder E., Jequier E. and De Fronzo R. A.* : Role of lipid oxidation in the pathogenesis of the insulin resistance of obesity and type II diabetes. *Diabetes* 36, 1341-1350, 1987.
7. *Swislocki A. L. M., Chen Y. D. I., Golay A., Chang M. O. and Reaven G. M.* : Insulin suppression of plasma-free fatty acid concentration in normal individuals and patients with type II diabetes. *Diabetologia* 30, 622-626, 1987.
8. *Reaven G. M.* : Role of abnormalities of carbohydrate and lipoprotein metabolism in the pathogenesis and clinical course of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 15 (Suppl. 5), S4-S7, 1990.
9. *Ferrannini E., Haffner S. M. and Stern M. P.* : Essential hypertension : an insulin-resistant state. *J Cardiovasc Pharmacol* 15 (Suppl. 5), S18-S25, 1990.
10. *Ferrannini E., Buzzigoli G., Bonadonna R. et al.* : Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 317, 350-357, 1987.
11. *Yudkin J. S.* : Hypertension and non-insulin diabetes. Chicken, egg, tablets, or insulin resistance? *Br Med J* 303, 730-731, 1991.
12. *Hollenbeck C. and Reaven G. M.* : Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 64, 1169-1173, 1987.
13. *Ferrannini E., Barret E. J., Bevilacqua S. and De Fronzo R. A.* : Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. *J Clin Invest* 72, 1737-1747, 1983.
14. *Felber J. P.* : Relative fuel utilization in vivo. In : *Diabetes*, 1988. Larkins R., Zimmet P., Chisholm D., editors. Elsevier Science Publishers B. V., p. 171-174, 1989.
15. *Black H. R.* : The coronary artery disease paradox : the role of hyperinsulinemia and insulin resistance and implications for therapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 15, (Suppl. 5), S26-S38, 1990.
16. *Ducimetière P., Eschwege I., Papoz J. L., Claude R. J. R. and Rosselin G.* : Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle-aged population. *Diabetologia* 19, 205-210, 1980.
17. *Pyörälä K., Laakso M. and Uusitupa M.* : Diabetes and atherosclerosis : an epidemiologic view. *Diabetes/Metab Rev* 3, 463-524, 1987.
18. *Barker D. J. P., Hales C. N., Fall C. H. D., Osmond C., Phipps K. and Clark P. M. S.* : Type II diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X) : relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 36, 62-67, 1993.
19. *Kaplan N. M.* : The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 149, 1514-1520, 1989.
20. *Björntorp P.* : Abdominal obesity and the development of non insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes/Metab Rev* 4, 615-622, 1988.

Adresse de l'auteur : Dr Jean-Jacques Grimm, Division d'endocrinologie et du métabolisme, Département de médecine interne, CHUV, 1011 Lausanne.

Tiré à part N° 7638

### Summary

The "syndrome X" is characterized by the association of glucose intolerance, hypertriglyceridemia, arterial hypertension and abdominal obesity. The link between these disorders is insulin resistance. Recent epidemiological and pathophysiological knowledge is

summarized and presented in a way to give an overview of this syndrome. The importance of improvement of the insulin resistant state should be kept in mind for the choice of treatment for patients afflicted by syndrome X.

## PRÉCIS DE MÉDECINE DU TRAVAIL et des assurances selon la législation suisse

Drs Paule Rey, Elisabeth Conne-Perréard, Anne Golaz, Martine Bernstein-Ballandraux et Viviane Gonik

Ce précis rassemble les connaissances dont ont besoin : le médecin pour établir son diagnostic et y donner suite ; le médecin du travail et l'entreprise pour mener des actions de prévention des risques à la santé du travail, conformément aux dispositions légales et à l'organisation officielle, en Suisse, de la protection de la santé des travailleurs.

A l'intention des médecins praticiens, entreprises, chefs du personnel, assureurs et étudiants.

456 pages FS 80.-

A commander chez Médecine et Hygiène, Librairie, CP 456, 1211 Genève 4.

Editions  
Médecine et Hygiène





## SUITE DES MEDICAMENTS ANTIHYPERTENSEURS

E-

### 2 - Les IEC disponibles et leur mécanisme d'action

\* Les IEC diminuent la formation d'Angiotensine II, d'aldostérone et prolongent la vie de la bradykinine.

Avec les IEC, il y a accumulation de bradykinine donc :

- une VD plus longue et une baisse des RP
- un meilleur fonctionnement hydrosodé

MAIS la bradykinine est un autocoïde : facteur responsable d'inflammation et de douleurs, *facteur* responsable également d'une toux persistante et très gênante.

Le Captopril fut le premier commercialisé en 1982. Depuis, il sort un nouvel IEC ou association chaque année.

### 4 - Effets secondaires des IEC

\* Effets de gravité moyenne

- céphalées, asthénies : dues à la VD
- agueusie pour le captopril : peut être parce qu'il contient une molécule soufrée ?? Le prof nous donne simplement une hypothèse
- *HOT: Hypotension* artérielle - palpitations : problèmes de surdosage qui peuvent être améliorés par ajustement des doses.

\* Effets gravissimes

- IR aiguë associée à une hyperkaliémie : elle est due à une hypersensibilité du malade : il y a une VD trop intense d'où diminution du flux rénal et diminution de la filtration glomérulaire.

Faire bien attention lors de l'association à d'autres hypotenseurs : surveiller et adapter la posologie.

A proscrire : les sels de  $K^+$ , les aliments riches en  $K^+$  (fruits secs), les diurétiques économiseurs de  $K^+$  car on risque l'accident grave = l'hyperkaliémie.

En effet, par diminution de la filtration glomérulaire, on a moins de  $Na^+$  qui pénètre donc moins d'échange  $Na^+ - K^+$  = l'hyperkaliémie est favorisée par une diminution d'apport en  $Na^+$ ...

**L'hyperkaliémie est le seul vrai danger des IEC**



**Remarque** : Toujours traiter rapidement l'IR afin d'éviter une complication organique c'est à dire qui va s'étendre et s'aggraver à la partie structurale (désordre anatomique permanent).

**\* Foeto-toxicité**

Interdit chez la femme enceinte et la femme jeune qui n'est pas sous contraceptif.

## **5 - Associations IEC - diurétiques**

Les IEC sont utilisés en 1ère intention dans l'HTA et l'IC en monothérapie.  
Les associations sont utilisées en 2ème intention.

Cf p. 56 : schéma de gauche : montre les différents points d'action des IEC.

Le blocage de la sécrétion de rénine par les  $\beta$  bloqueurs engendre une diminution de la PA mais ce mécanisme n'est pas totalement efficace car il ne bloque que la stimulation sympathique qui n'est pas le seul moyen de réguler la sécrétion de rénine.

- inhibiteur de la rénine
- antagoniste de l'Ang sur son récepteur : il existe 2 sortes de récepteurs : - l'AT I et l'AT II

L'AT I est présent sur la paroi des vaisseaux (responsable de la VC) et sur la glande corticosurrénale (responsable sécrétion d'aldostérone).

Le 1er bloqueur trouvé fut la saralazine qui n'a jamais été commercialisée car c'est un polypeptide, donc à administrer en IV (peu pratique) ; car il possédait une activité intrinsèque = c'est un agoniste partiel.

On a donc recherché de nouvelles molécules : le losartan COSAAR® a été le premier commercialisé en 1992, en SUISSE. C'est un antagoniste non peptidique du récepteur AT I de Angiotensine II.

Avantages par rapport aux IEC : il ne touche pas la bradykinine.

Avantages par rapport aux  $\beta$  bloqueurs : le récepteur est bloqué totalement

## **F - LES VASODILATEURS DIRECTS**

### **1 - $\alpha$ bloquants**

\* Avant l'arrivée des  $\beta$  bloqueurs, ils constituaient l'essentiel du traitement de l'HTA. Mais leur action trop brutale, trop prolongée (certains avaient des liaisons de type covalent avec les récepteurs) les rendait peu maniables, avec un risque majoré d'HOT. De plus, lors d'interventions chirurgicales urgentes, ils empêchaient la maîtrise de la PA. Certains opérés n'y ont pas survécus !

La prazosine est un nouvel  $\alpha$  bloquant à action plus modérée, moins prolongée et réversible.

\* Inconvénients : ils risquent d'induire une HOT orthostatique, une rétention hydrosodée.

\* labétalol TRANDATE®

à dose modeste, il est intéressant pour baisser la VC.

### **2 - Anticalciques**

\* Ce sont des médicaments de 1ère intention

Ils sont intéressants notamment chez la personne âgée et le vieil hypertendu

\* La nifédipine en forme sublinguale permet de lutter contre les HTA paroxystiques



G A S P A

- \* Le vérapamil est un dépresseur cardiaque  
Faire attention lors des associations avec les  $\beta$  bloqueurs  
avec les digitaliques (inhibe la conduction intracardiaque)  
avec l'amiodarone

### 3 - Les relaxants des musculatures lisses

- \* En FRANCE, on utilise la di hydralazine.  
Les Anglo-saxons utilisent l'hydralazine
- \* minoxidil LONOTEN® : les espoirs suscités furent décevants  
Il possède un effet secondaire gênant : l'hypertrichose. Celui-ci a été mis à profit pour lutter contre la calvitie, cependant le traitement ne marche que s'il est pris en continu.

### 4 - Molécules particulières

- \* ciclétanine TÉNSTATEN  
Ce n'est pas une molécule majeure pour l'HTA mais sa double action et son mécanisme original devaient être signalés.
- \* Les activateurs des canaux  $K^+$   
nicorandil = il porte un groupement nitré et son action paraît remarquable dans le traitement de fond de l'angor.

## III - RESUME DES DIFFERENTS TRAITEMENT DE 1ère INTENTION DANS L'HTA

Terrain	Classe	Anticalcique ①	Diurétique ②	$\beta$ bloqueur ③	IEC ④
+ 70 ans		+	+	$\pm$	$\pm$
Insuffisance coronaire		+	-	+	$\pm$
I C		+	+	-	+
Diabète		+	-	-	+
Artériopathies des membres inférieurs		+	-	-	+
I R		+	-	+	$\pm$
Bronchopathie chronique		+	+	-	+

#### → Pour les plus de 70 ans

- ① DHP - diltiazem, parfois vérapamil si pas d'IR
- ② Prise le matin - thiazides et apparentés
- ③ Vérifier absence d'IC - Choix du pdt en fonction de l'état rénal et hépatique du patient.
- ④ Prudence chez la personne âgée et l'IR.

#### → Insuffisances coronariennes

- ① Diltiazem - DHP à éviter
- ② A éviter : la diminution de la volémie risque de majorer le travail cardiaque.
- ③ Pour traitement de fond de l'angor d'effort. Contre-indiquer dans l'angor spastique
- ④ A discuter, ils risquent de diminuer la PA et de provoquer une tachycardie réflexe.



G A S P A

→ **Insuffisance cardiaque**

- ① Eviter le vérapamil, utiliser surtout les DHP
- ② OUI
- ③ A proscrire car effet inotrope négatif
- ④ Intéressant car ils baissent la fatigue du coeur

→ **Diabète**

- ① OUI
- ② NON, il existe des possibilités de complications rénales et métaboliques
- ③ A éviter : masque l'hypoglycémie, empêche l'organisme de lutter contre l'hypoglycémie par inhibition de sécrétion du glucagon
- ④ Bien adapter la posologie

→ **Artériopathie**

- ① Favorable
- ② NON ils augmentent les TG, les LDL cholestérol
- ③ NON ils risquent d'aggraver la détresse respiratoire, ils ↑ les TG, le cholestérol total, les LDL  
ils ↓ les HDL.
- ④ OUI

→ **Insuffisance rénale**

- ① OUI
- ② A éviter : Jamais d'économiseurs de K<sup>+</sup>  
si obligé : utiliser les diurétiques de l'anse
- ③ OUI
- ④ Adapter la posologie, utiliser avec prudence

→ **Bronchopathie chronique**

- ① OUI
- ② OUI
- ③ A éviter ou utiliser un cardiosélectif avec activité intrinsèque
- ④ OUI



RONEO IV du 03/05/95 - 16 h - 18 h  
PHARMACOLOGIE - M. LEGHEAND

EXBRAYAT C.  
FEUILLET C.

### III - MODALITES PRATIQUES DU TRAITEMENT ANTI-HTA

#### \* HTA du sujet jeune :

- toutes les classes sont utilisables
- choix d'un produit en fonction des contre-indications de chaque individu. Ex. : sujet asthmatique ou IR...

#### \* HTA chez un sujet de race noire

- C'est une HTA difficile à traiter car elle est labile, de plus il y a des particularités en fonction de l'ethnie par rapport au métabolisme.
- On utilisera plutôt les diurétiques et les antagonistes calciques.

#### \* HTA du sujet âgé :

- Diurétiques : - faible dose (risque d'hypotension)
  - restriction hydrique modérée
  - surveiller la kaliémie
- Anti-calciques : - intérêt s'il y a une pathologie cardiaque associée
- Anti-HTA centraux : bien efficace
- IEC } possibles → ATTENTION IR
- β - }           → ATTENTION IC

Dans tous les cas : - adaptation posologique  
- attention aux IAM et IR

Le traitement antihypertenseur est d'abord une monothérapie.

#### \* HTA et insuffisance rénale

- Diurétiques de l'anse (Furosemide)  
éviter les autres
- β - : Oui  
en choisir un avec une élimination hépatique
- Anti-HTA centraux : Oui
- IEC : oui si on surveille la kaliémie mais en général on évite
- Anti-calciques : Oui

Dans tous les cas : attention aux associations (héparine - AINS)  
adaptation posologique

#### \* HTA de la femme enceinte

- α méthyl DOPA - clonidine }  
- β -                                } Oui
- Anticalciques et IEC : Contre-indications
- Diurétiques : à éviter (création d'un déséquilibre par rapport aux ions et à l'eau).



G A S P A

De manière générale :

Attention au bas débit foetal  
Surveiller la protéinurie et uricémie

Cas particulier :

Aspirine à faible dose : 100 mg/jour  
Pour éviter les récives de préclampsie

**\* Association des anti-HTA**

	Diurétiques	$\beta$ -	IEC	anti- $\text{Ca}^{2+}$	$\alpha$ bloquant	Centraux
Diurétiques	Oui	Oui	Oui - Hypo- kaliémie	? pas courant	Oui	Oui
$\beta$ bloquant			Oui	Oui DHP non vérapamil	Oui rebond	prudence bradycardie
IEC				Oui	Oui	Oui
Anti $\text{Ca}^{2+}$					Oui	Oui
$\alpha$ bloquant						Oui

Attention au risque d'hypotension.

Risque d'autant plus fort que le sujet est âgé.

Le sujet âgé est prédisposé car les artères manquent de souplesse (dû à l'artériosclérose).

**Page 66** : Lire C et D

A noter : en cas de crise : en attendant le SAMU  
Nifédipine® à 10 mg : une gélule en sublingual .

**Page 66** : Schéma : arbre de décision  
à regarder



G A S P A

p. 68

## MEDICAMENTS DE L'ANGOR

- Le coeur est un muscle particulier qui transforme une contraction en diminution du volume cavitaire.
- Ce muscle doit être nourri : il l'est par la circulation coronaire.
- Le coeur est le siège de phénomènes de conduction, d'excitabilité et d'automatisme.

On aura 3 sortes de pathologies cardiaques :

- Trouble de la contraction  $\Rightarrow$  IC
- Trouble de la nutrition  $\Rightarrow$  Angor
- Trouble de l'automatisme, de la conduction, de l'excitabilité  $\Rightarrow$  Troubles du rythme

### I - RAPPELS SUR L'ANGOR

#### A - ORIGINE DE L'ANGOR

- L'angor : c'est la rupture d'un équilibre entre les besoins d'O<sub>2</sub> et les apports.
- Lors d'un effort, le coeur s'accélère : les muscles doivent recevoir assez d'O<sub>2</sub>.
- Chez le coronarien, il y a rupture de l'équilibre : il y a augmentation des besoins d'O<sub>2</sub> et des apports trop faibles

#### B - LA CRISE ANGINEUSE

- la sensation d'avoir la poitrine serrée dans un étou. C'est l'angor d'effort.
- Il y a toujours un niveau d'effort seuil ; plus la pathologie s'aggrave, plus le seuil s'abaisse.
- La crise peut être déclenchée par d'autres situations :

- digestion
  - émotion
  - froid
- } ce sont des équivalents de l'effort

- L'angor d'effort représente la majorité de la maladie angineuse.  
Les coronaires sont bouchés, conséquence du développement de l'athérome.  
Le passage du sang est réduit.

- Crise : douleur thoracique rétrosternale  
douleur de striction

Elle s'irradie dans le bras gauche (face inférieure).  
Chez d'autres, au niveau du cou et de la mâchoire.  
Quelquefois à droite ou les 2.



G A S P A

## C - DEUX GRANDES CATEGORIES D'ANGOR

- Angor d'effort.
- Angor spontané ou de repos :
  - souvent pendant la nuit
  - même douleur  
une forte angoisse se surajoute au fait que la crise survient la nuit
  - survient en général chez des sujets plus jeunes (vers 50 ans pour l'angor d'effort).
  - c'est dû à un spasme des artères coronaires ; diminution brutale de l'apport d'O<sub>2</sub> ⇒ crise.
  - en général ne survient pas au cours de l'effort.
  - peut être dû à un défaut constitutionnel des muscles squelettiques.
- Cet angor peut arriver chez un vieux coronarien dont le seuil de crise diminue.  
On aura alors un angor mixte.  
En effet, l'athérome modifie la musculature lisse.

## D - COMPLICATIONS

- En début de pathologie, la crise dure quelques minutes.  
Si elle ne passe en 10 à 15 mn, c'est mauvais signe. \* pas  
C'est le signe d'une aggravation.  
Il y a alors un haut risque de faire un infarctus. (Un caillot va aller boucher un coronaire ou le spasme augmente).
- **ATTENTION** certaines crises angineuses sont indolores.  
C'est difficile à expliquer car on ignore encore la tomographie de la douleur angineuse.

### Retour page. 68

Différents facteurs diminuant l'apport d'O<sub>2</sub> :

- Diminution de la teneur en O<sub>2</sub> de l'hémoglobine = méthémoglobinémie
- Diminution de l'hémoglobine : leucémie  
les lymphocytes B sont en grande quantité et les globules rouges de mauvaise qualité.
- Diminution de la pression systolique aortique
  - si hémorragie trop importante
  - effondrement de la tension artérielle

## E - LES DIFFERENTS TYPES DE TRAITEMENT - Page 70

- On va utiliser des médicaments qui vont diminuer les besoins et/ou augmenter les apports.
- Définition du mot crise :
  - survient de manière brutale
  - régresse spontanément
- Ex. : asthme, épilepsie, goutte, angor.





G A S P A

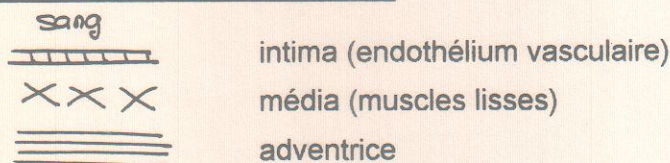
Il existe donc 2 types de traitement :

- Traitement de la crise = curatif → occasionnel
  - Traitement de fond = préventif → systématique destiné à diminuer la fréquence et la gravité des crises.
- Traitement de la crise = dérivés nitrés d'action rapide
- Traitement de fond = plus varié
- Traitement hygiéno-diététique :
- éviter certaines situations de stress ou d'effort
  - par rapport à l'athérome : régime surtout pour l'angor d'effort
- Traitement dans des centres spécialisés : rééducation coronarienne ; peut être intéressant, surtout en début de pathologie.

## II - LES DERIVES NITRES

- 1918 = Trinitrine - Papavérine ; commercialisées.
- Découverte de la nitroglycérine (explosif) par NOBEL.  
Dans les ateliers, ils ont constaté des malaises : vasodilatation du visage, bouffées de chaleur, syncopes.  
La tension artérielle de ces personnes était effondrée.  
Les médecins ont donc soupçonné une vasodilatation et ils ont administré de petites quantités de nitroglycérine.  
Ils ont observé une diminution de la PA.
- On retient 5 molécules (très anciennes).
- Les nouveautés résident dans les formes d'administration.  
Elles ont toutes le même mécanisme d'action.  
La différence réside dans les paramètres pharmacocinétiques.

## A - MECANISME D'ACTION



Sur ce fragment, l'acétylcholine et la bradykinine ont un effet vasodilatateur.  
Quand on enlève l'intima, l'effet est inversé : on a une vasoconstriction.  
On en déduit le rôle essentiel de l'endothélium.

### - Schéma page 71

L'endothélium est une grande surface endocrinienne.  
Les agonistes agissent sur des récepteurs. Le signal est transformé ⇒ autre signal qui agit sur la musculature lisse.

EDRF = Endothelium Derived Relaxing Factor  
EDCF = Endothelium Derived Contracting Factor

Ces deux facteurs sont appelés les endothélines.



G A S P A

- L'EDRF est un produit de relaxation très simple (Cf p. 72 schéma)
  - Acétylcholine engendre la mobilisation du calcium
  - Active une enzyme (en fait 4 enzymes)  
transforme la L-Arginine en L-Citruline + NO
  - Ce NO agit sur une guanilate cyclase qui génère du GMPc.  
Ce GMPc met fin au signal calcique (rétrocontrôle négatif).  
NO a une durée de vie très courte : 6 à 10 secondes  
C'est l'oxyde nitrique  $\Rightarrow$  l'EDRF.
- Ce NO diffuse partout :
  - vers la cellule musculaire lisse :  
Il se fixe sur la guanilate cyclase : formation de GMPc qui provoque le stockage du  $Ca^{2+}$   
Il y a donc relaxation de la musculature lisse.
  - du côté sanguin :  
Il pénètre dans les plaquettes et diminue le  $Ca^{2+}$  par le même scénario.  
Le  $Ca^{2+}$  favorise l'adhésivité des plaquettes  
Le  $Ca^{2+}$  favorise l'agrégation des plaquettes  
et donc joue un rôle dans le processus d'athérome.
  - Il y a aussi un rôle au niveau du cerveau.
- Les dérivés nitrés passent à travers l'endothélium et s'engouffrent dans les cellules musculaires lisses pour subir une activation grâce à une glutathion réductase (consommation de dérivés soufrés).  
Cf schéma p. 73.  
Cela génère du NO et mime l'effet physiologique avec une augmentation de l'intensité.
- Donc les dérivés nitrés agissent sur toutes les structures vasculaires, mais ils ont une préférence marquée pour le territoire veineux.  
D'où diminution de la pré-charge cardiaque donc le stockage endoveineux augmente.  
Aux doses thérapeutiques, les artères sont dilatées : il y a une diminution de la post-charge.  
Donc les besoins en  $O_2$  sont diminués.
- Action au niveau des coronaires :
  - Rappel sur les coronarodilatateurs (cf p. 79).  
Ces produits dilatent les petits troncs coronaires.  
En effet, l'anaérobiose (dans tissus hypoxiés) produit des lactates et du  $CO_2$  qui sont de bons vasodilatateurs.  
La dilatation est donc déjà maximum à ces endroits.  
Donc l'augmentation du débit des petits troncs se fait au détriment des zones ischémisées :  
C'est le "vol sanguin coronarien".
  - Les dérivés nitrés, eux, dilatent les gros coronaires :  
Tout le monde reçoit plus de sang et d' $O_2$ .  
Il y a une meilleure fourniture d' $O_2$  à tout le myocarde.  
Il y a diminution de la post-charge, le cœur peine moins.  
De plus, les muscles de la zone sous-endocardique sont moins comprimés lors de la systole et le sang y pénètre plus facilement.  
 $\Rightarrow$  meilleure répartition du sang dans le myocarde.
- Problème = Consommation de molécules soufrées (cystéine...)
  - Il existe des malades qui ont un bon stock : pas de problèmes
  - Il existe des malades qui ont un faible stock  
Il y a alors atténuation de l'effet.  
Si on attend 6-8 h, le stock reconstitue



G A S P A

On les appelle " les atténuateurs".

Ce phénomène est favorisé quand la concentration plasmatique est stable 24 h/24 <sup>sur</sup>.

Donc, en cas de crise, le produit sera moins efficace.

Chez ces malades, on a donc intérêt à donner un traitement de fond avec moins de dérivés nitrés pour conserver l'efficacité lors des crises.

On peut donner de la mo\sidomine CORVASAL® (traitement de fond).

Pour savoir si l'atténuation est due au déficit en produits soufrés ou à l'aggravation de la maladie, on fait un test.

On donne une dose de dérivé nitré en sublingual

On mesure FC et PA

Si les valeurs ne sont pas diminuées c'est qu'on est en état d'atténuation.

Il n'existe pas de médicaments reconstituant le stock de dérivés soufrés.

(ils ne sont pas utilisés pour l'instant)

## **B - PRESENTATION ET UTILISATION** - (page 74)

### **1 - Action rapide**

Ce sont les médicaments de la crise.

Ils peuvent même être pris en prévention de la crise chez des patients qui les sentent arriver.

L'association à la caféine favorise le passage et diminue la douleur.

Spray = pas meilleur que les autres.

### **2 - Action prolongée**

Effet de 1er passage hépatique très fort.

On obtient une bonne efficacité en augmentant les doses.

Formes simples ou LP.

### **3 - Voie percutanée**

Patch.

Penser à changer l'endroit d'application.

**N.B.** : Les dérivés nitrés agissent aussi contre le spasme des coronaires et sont donc indiqués à la fois dans l'angor d'effort et dans l'angor spastique.

## **C - EFFETS INDESIRABLES** - (page 76)

Méthémoglobinémie (rare).

Vasodilatation trop intense :

céphalées

lipothymies (sensation qu'on va s'évanouir)

tachycardie réflexe : peut aggraver les crises

→ Il faut toujours donner les quantités les plus faibles efficaces

→ Il faut apprendre au patient à être patient

(ne pas reprendre le produit rapidement si la crise ne passe pas tout de suite)

→ Si la tachycardie réflexe ne passe pas : donner des  $\beta$  -

S'il y a une sous alimentation coronaire, on risque un infarctus du myocarde.



G A S P A

### III - LES $\beta$ BLOQUEURS

- Intérêt dans l'angor d'effort.  
L'action cardiaque surpasse l'action sur les coronaires.  
On peut utiliser un  $\beta$  - sélectif.
- L'association avec les dérivés nitrés est possible.
- Contre-indication dans l'angor spastique.

### IV - LES ANTI-CALCIQUES

- Ils sont tous intéressants.
  - DHP s'il n'y a pas d'association avec les dérivés nitrés.  $\rightarrow$   
Ils diminuent la post-charge .  
Ils sont intéressants dans l'angor spastique.
  - S'il y a en même temps des troubles du rythme on peut donner : Vérapamil  
Diltiazem
- Ici pas d'association avec les  $\beta$  bloquants.

$\rightarrow$  ne pas associer les anti  $Ca^{2+}$  et les dérivés nitrés



RONEO IV du 05/05/95 - 8 h - 9 h  
PHARMACOLOGIE - M. LEGHEAND

EXBRAYAT C.  
FEUILLET C.

## V - AUTRES PRODUITS - (page 78)

### A - AMIODARONE

- C'est une vieille molécule qui est à la fois dangereuse et indispensable.  
On ne connaît pas exactement son mécanisme d'action. Mais son action ressemble à celle des  $\beta$  bloqueurs (elle agirait comme antagoniste non compétitif).
- Deux utilisations :
  - angor
  - trouble du rythme cardiaque
- On la réserve pour des cas particuliers dans lesquels angor et troubles du rythme sont associés. (souvent le patient a déjà fait un ou plusieurs infarctus).
- Action : diminution des RP (résistances périphériques)  
diminution de la FC (fréquence cardiaque)  
diminution de la contractibilité
- Elle entraîne aussi une dépression de la conduction.  
**ATTENTION** aux associations avec d'autres dépresseurs  
( $\beta$  - , vérapamil)  
**ATTENTION** Ne pas donner si troubles de la conduction
- Effets indésirables
  - molécule *iodée*: elle peut entraîner des troubles de la thyroïde
  - dangereux chez la femme enceinte = troubles thyroïdiens chez le nouveau-né
  - dépôts cornéens = baisse de la vision (réversible)
  - photosensibilisation : important  
la simple exposition derrière une vitre peut la provoquer

### B - VASODILATEURS CORONARIENS SELECTIFS

Ceux qui restent sont utilisés pour autre chose que pour l'angor.  
Ex. : vasodilatateurs des membres inférieurs.

### C - MOLSIDOMINE

- Donne du NO sans utiliser l'enzyme qui consomme des produits soufrés.  
C'est donc intéressant pour les atténuateurs.
- Mais il est peu prescrit et seulement en traitement de fond.  
Il n'existe pas de forme pour agir en crise.

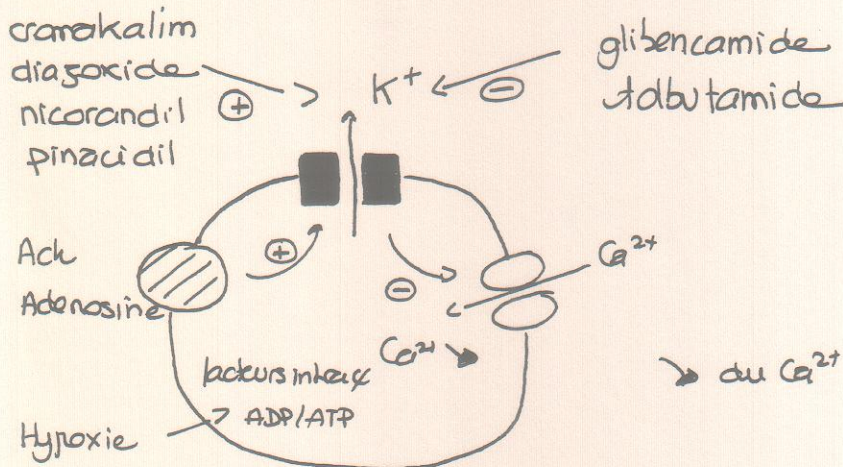


GASPA

- C'est une prodrogue activée dans le foie.  
Le NO est libéré dans la cellule.
- Forme hospitalière = injectable intracardiaque

## D - NICORANDIL ADANCOR®

C'est un activateur des canaux  $K^+$



- du  $Ca^{2+}$  :
- relaxation du muscle lisse
  - diminution de la contraction cardiaque
  - épargne énergétique du myocarde

- Le nicorandil ouvre les canaux  $K^+$  surtout au niveau des cellules musculaires lisses.
- Normalement le canal  $K^+$  est ouvert par activation due à l'action de l'acétylcholine et de l'adénosine sur un récepteur.
- De nombreux produits peuvent l'ouvrir en agissant directement.
- Ces produits ont une double casquette car ils ont aussi une fonction nitrée.
- Le  $K^+$  sort de la cellule : la polarisation de la membrane augmente, donc on diminue la probabilité d'ouverture des canaux VOC (et même ROC par l'intermédiaire d'une protéine G). On a donc un effet de type anticalcique.
- On diminue la probabilité d'ouverture des canaux  $Ca^{2+}$  avec un mécanisme différent de celui des anticalciques déjà vus.
- Comme il y a moins de  $Ca^{2+}$ , il y a relaxation même si il y a des agents vasoconstricteurs.
- Y-a-t-il une dépression cardiaque ? Non.  
Le nicorandil n'agit que sur la paroi artériolaire (et veineuse).  
C'est sûrement une question de pharmacocinétique.
- Rôle cardioprotecteur
- E.I. = migraine  
donc peu d'E.I par rapport au bénéfice thérapeutique.
- Ce sont de bons produits
- On pourra certainement trouver d'autres bloqueurs du canal  $K^+$  comme les sulfamides hypoglycémifiants.
- Le nicorandil est utilisé en traitement de fond de l'angor stable.



# LES MEDICAMENTS DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Page 83

## I - RAPPELS

### A - DEFINITION ET CARACTERISTIQUES

\* Définition : c'est l'incapacité du coeur à assurer ses fonctions de pompage.

\* Au départ, on a une fatigue du coeur.

Donc, c'est souvent une pathologie de personnes âgées et comme c'est le ventricule gauche qui travaille le plus, c'est lui le premier touché.

L'IC apparaîtra d'autant plus fréquemment que le coeur aura dû lutter.

Ex. : • HTA

- Valvulopathies (les valvules cardiaques marchent mal) plutôt chez le jeune.
- Infarctus
- Ischémie coronarienne (le coeur est sous alimenté).

\*  $DC = VES \times FC$

TA = DC x RP

- Lorsque le coeur est fatigué, il y a diminution du VES

La FC reste stable dans un premier temps.

Le DC diminue donc PA diminue

- Lors d'une IC, le DC diminue.

Il y a un retentissement local sur tous les tissus et notamment au niveau du rein.

### B - EVOLUTION EN 2 PHASES

#### 1 - Phase compensée

- Le processus est marqué par des mécanismes régulateurs. La maladie n'apparaît pas.

- Le rôle du coeur est de chasser le sang du VG.

Donc, si le coeur fonctionne mal, il reste du sang dans le VG : le coeur se distend.

Loi de Starling - cf schéma p. 84

Si le ventricule gonfle, il y a distension des sarcomères.

Plus on étire les sarcomères, plus leur tension est grande ce qui restaure le VES.

**N.B.** : métaphore du prof avec des bretelles

Si on prend des bretelles en les tenant dans les mains.

Plus on écarte les bras, plus les bretelles s'étirent et plus on ressent une force importante.

- Le tissu cardiaque réagit en s'hypertrophiant.

- Il y a chute de la PA (même chez un hypertendu) mais seulement par moment.

Il y a alors mise en sommeil du baroréflexe (pas d'influx dans le NTS et mise en sommeil du vague).



Par contre, le système sympathique fonctionne à plein régime : NA sur les récepteurs  $\beta_1$ , excite aussi la MSR qui sécrète de l'adrénaline qui va agir sur le coeur  $\Rightarrow$  excitation cardiaque.

C'est un phénomène de compensation :

- augmentation de FC
- augmentation du DC
- augmentation de la PA
- restaure le VES

On n'observe pas de symptômes mais des difficultés à l'effort. Progressivement le seuil s'abaisse jusqu'à la catastrophe.

## 2 - Phase décompensée

- Tout s'écroule

- Loi de Starling :

les sarcomères sont trop étirés : la tension diminue.  
le coeur est très gros mais tout mou.

**N.B.** : quand on tire trop sur les bretelles, les élastiques sont foutus et elles sont toutes flasques.

- Il y a une hyperactivité sympathique :

La NA agit aussi sur les récepteurs  $\alpha$  vasculaires entraînant une vasoconstriction.

La NA agit sur les récepteurs  $\beta$  de l'appareil juxta-glomérulaire : la synthèse de rénine augmente.

D'où augmentation de l'aldostérone, augmentation de la rétention hydrosodée, augmentation de la fatigue cardiaque, augmentation du  $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{K}^+$  dans les cellules musculaires, augmentation de la vasopressine et augmentation du système sympathique (auto-entretien du phénomène)

Le coeur s'affole (NA sur les récepteurs  $\beta_1$ ).

De plus, son travail augmente car les RP augmentent et la volémie augmente  $\Rightarrow$  faillite de la fonction cardiaque.

- On a donc un phénomène de stase veineuse.

Le sang s'accumule dans le territoire veineux.

Il y a alors augmentation de la post et de la pré-charge.

- Il y a diminution du débit sanguin rénal :

- diminution de FG
- diminution de l'excrétion hydrosodée }  $\dots$  d'où augmentation de la volémie
- stimulation de la sécrétion de rénine.

- Il y a accumulation du sang dans les ventricules, les oreillettes puis dans les veines et les capillaires.

Il y a alors formation d'oedèmes.

- Complication grave : • OAP

- Oedèmes sur tout l'organisme

De plus, ces parois sont moins sensibles aux vasodilatateurs.

Page 85

## C - TROIS GRANDS TYPES D'IC

### 1 - IC gauche

Cf poly : essoufflement à l'effort, fatigue...





## SUITE DE L'IC

### 2 - I.C droite

- \* Le foie est énorme, douloureux.
- \* Veines jugulaires engorgées. Si on appuie sur le foie, le sang est chassé vers les jugulaires.
- \* Signe du godet : caractérise l'œdème des membres inférieures : En appuyant fermement sur la cheville, on observe une marque nette des doigts.
- \* Chez la femme : fausse-couche, stérilité - Troubles de la grossesse.

#### Remarque : "Règle chinoise"

- Les Chinois considèrent 3 choses
- la matière
  - l'énergie
  - le mouvement

En France et d'ailleurs en Occident, la notion de mouvement était peu prise en compte auparavant. Or, par exemple, il suffit de laisser une personne alitée sans bouger pour qu'apparaissent des escarres...

Au niveau du lit capillaire, c'est la même chose : chaque fois qu'il y a un trouble du mouvement (stagnation, ralentissement), il y a fuite du plasma et formation d'œdème.

## II - LES GLUCOSIDES CARDIOTONIQUES

### Principe thérapeutique:

- Il existe deux possibilités lorsque l'on a un cœur fatigué :
  - soit on lui donne des stimulants
  - soit on baisse la difficulté du travail cardiaque : allègements des tâches
- On a donc deux grands groupes de médicaments :
  - les stimulants = les glucosides cardiotoniques
  - ceux qui baissent la fatigue cardiaque :
    - ① les natriurétiques qui baissent la volémie et abaissent la charge sodique donc la charge calcique
    - ② les vasodilatateurs : il y a 2 catégories :
      - directs -  $\alpha$  bloqueurs
      - dérivés nitrés
      - indirects - IEC

Remarque : les anticalciques (DHP) ne sont pas utilisés.



- On ne donne pas forcément des digitaliques aux I.C. Les diurétiques, vasodilatateurs et IEC sont aussi des médicaments de 1ère intention.  
On peut aussi donner des antialdostérones vrais  
On ne donne pas de  $\beta$  bloqueurs sauf exception.

## A - GENERALITES

- Ces médicaments sont très anciens. On utilisait la scille, le laurier rose.... Certains ont été abandonnés car ils étaient trop toxiques. (Leur marge thérapeutique était trop étroite).  
Les médicaments d'aujourd'hui proviennent toujours du monde végétal totalement ou en hémisynthèse.

Ce sont des dérivés

- des digitales
- des Strophantus (*ouabaine*)

**Remarque** : Certaines grenouilles d'Amérique du Sud possèdent des digitaliques dans leur peau.  
Mais aucune application thérapeutique n'en découle actuellement.

- Ils ont la même allure chimique, le même mécanisme d'action avec une différence sur leurs propriétés pharmacocinétiques.

## B - MECANISMES D'ACTION

- **Schéma p. 87** : Il faut bien **comprendre** le mécanisme d'action dont découle toutes les propriétés et tous les effets indésirables...

Sur le schéma figurent 3 sortes d'échangeurs au niveau de la membrane cytoplasmique de la cellule cardiaque représentée.

- 1 Na.K.ATPase qui fait rentrer le  $K^+$  et sortir le  $Na^+$  afin de repolariser la cellule après un stimulus
- 1  $Ca^{++}$  ATPase dépendante qui fait sortir le  $Ca^{++}$  excédentaire. Son rôle n'est pas prépondérant
- 1 échangeur  $Na^+ - Ca^{++}$  qui fonctionne normalement dans le sens ① c'est-à-dire que le  $Na^+$  rentre et le  $Ca^{++}$  sort.

- Quand les digitaliques pénètrent dans la cellule cardiaque, ils bloquent la Na K ATPase. Ils en bloquent d'autant plus que la dose est forte.

Après le potentiel d'action, une partie des Na K ATPase est bloquée, le pompage est moins efficace, le retour à la polarisation se fait plus lentement, DONC le redémarrage du potentiel d'action suivant se fait plus tard DONC on a un ralentissement du rythme cardiaque  $\Rightarrow$  EFFET CHRONOTROPE NEGATIF

- Le potentiel d'action plus lent sera responsable d'une conduction plus lente, l'influx d'excitation au niveau des oreillettes puis des ventricules sera plus lent  $\Rightarrow$  EFFET DROMOTROPE NEGATIF

- Au niveau du cytoplasme, le  $Na^+$  s'accumule, le gradient de concentration sera plus faible, l'échangeur ① fonctionnera moins bien et il y aura accumulation de  $Ca^{++}$  dans la cellule. Le  $Ca^{++}$  étant le pilier :

- du système contractile, on aura un effet INOTROPE POSITIF
- de l'excitabilité cellulaire, on aura un effet BATHMOTROPE POSITIF

**Rappel** : les  $\beta$  sympathomimétiques, la NA ont un effet positif tout le temps  
les  $\beta$  bloqueurs ont un effet négatif tout le temps. (cf p. 25 du poly).



G A S P A

### - Effets positifs des digitaliques

- . L'effet chronotrope négatif dit au coeur "d'être cool" dicit le prof. De part la stimulation sympathique de la phase compensatrice, le coeur battait trop vite et n'était pas efficace. Cet effet chronotrope négatif permet au coeur de ralentir.
- . L'effet inotrope positif renforce la contraction

Ces deux effets sont à l'origine de la règle des 3 R : Ralentir - Renforcer - Régulariser.

- . l'effet chronotrope négatif et dromotrope négatif sont intéressants dans certains troubles du rythme supra-ventriculaires.

### - Effets négatifs des digitaliques

- . L'effet dromotrope négatif ralentit la conduction intracardiaque. Or c'est elle qui emmène l'ordre de dépolarisation vers les profondeurs ventriculaires. (Remarque : le prof la compare au facteur qui amène le journal officiel !)

Les troubles de la conduction sont les troubles les plus dangereux. Les digitaliques sont donc contre-indiqués dans les cas de bloc auriculo-ventriculaire (BAV), troubles du rythme cardiaque.

Les digitaliques sont aussi contre-indiqués avec d'autres médicaments ayant un effet dromotrope négatif tel que les  $\beta$  bloqueurs, l'amiodarone, le vérapamil, le diltiazem.

De plus, toute cellule nodale est un centre d'excitation potentiel calmé par le rythme reçu par le système de conduction bathmotrope positif et dromotrope positif.

Si on donne des digitaliques à un patient ayant des troubles de la conduction, les cellules nodales ont tendance à devenir des foyers ectopiques (qui déchargent pour leur propre compte). Ceci désorganise la conduction et rend le coeur inefficace. Il y a risque de mort par fibrillation ventriculaire et crise cardiaque.

C'est l'essentiel de leur toxicité.

### - Effets centraux des digitaliques

- . Ce sont des émétisants à forte dose.
- . Si on donne des digitaliques à un patient ayant déjà reçu de l'atropine, ils sont moins efficaces à ralentir le coeur. Il y a une action au niveau bulbaire par excitation du tonus vagal. On observe la même chose sur des personnes greffées du coeur à qui on a sectionné les nerfs sympathiques.

### - Au niveau du rein

- . Effet faiblement diurétique par augmentation du débit cardiaque donc de la filtration glomérulaire. Les Na K ATPase rénales ne sont pas bloquées peut être parce que leur structure varie légèrement de celles qui sont au niveau du coeur, peut être est-ce un problème de pharmacocinétique ??

## C - PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES

### Tableau p. 89

- Quand on dispose d'un produit à  $t_{1/2}$  long, il faut un malade très discipliné afin d'obtenir une concentration constante.
- Il existe un risque d'accumulation dans certains tissus, il faut donc établir une fenêtre thérapeutique (ordonnance avec arrêt du traitement pendant le week-end).



G A S P A

## D - INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- La surveillance du traitement se fait par :
  - le dosage plasmiq<sup>ue</sup> du médicament
  - la kaliémie

Une hypokaliémie augmente la toxicité des digitaliques. Admettons que 60 % des Na K ATPase soient bloqués par la dose de digitalique, il en reste 40 % de fonctionnel qui sont stimulés par le Na<sup>+</sup> intracellulaire. Si ce dernier diminue, les Na K ATPase sont moins stimulés et on aura environ 80 % de pompes bloquées : l'hypokaliémie<sup>(K<sup>+</sup>)</sup> équivaut à un surdosage de digitaliques.

Il faut faire attention :

- aux laxatifs (bien demander à l'Officine !)
- aux diurétiques

x et le K<sup>+</sup> extracellulaire

## E - EFFETS INDESIRABLES ET CONTRE-INDICATIONS

- La vision colorée en jaune est un excellent signe de surdosage, c'est un signe caractéristique de l'imprégnation. Il faut arrêter le traitement de suite et donner un séquestrant qui bloque le cycle entéro-hépatique.

## III - SUBSTANCES INOTROPES POSITIVES NON DIGITALIQUES

### A - AGONISTES $\beta$ ADRENERGIQUES

$\beta_1$  : inotrope positif - Ex. : DOBUTREX®  
 $\beta_2$  : vasodilatateur diminuant la post-charge

### B - AGONISTES DOPAMINERGIQUES

L-DOPA - Ibopamine  
Ils ont un effet stimulant de la fonction cardiaque  
Ils ont un effet vasodilatateur

### C - INHIBITEURS DES PDE

Ils miment l'action des sympathomimétiques sans faire <sup>de</sup> "down regulation" qui existe au niveau des récepteurs.

Ils prolongent la vie de l'AMPc en bloquant sa destruction. Ils sont utilisés à l'hôpital en IV.

### D - $\beta$ BLOQUEURS

Ils sont utilisés depuis les années 70 dans les unités de soins intensifs.

Pour un IC, il y a hyperstimulation du sympathique et down regulation des récepteurs  $\beta_1$  pour compenser.

Les  $\beta$  bloqueurs sont utilisés pour éviter un appauvrissement en récepteur  $\beta_1$  cardiaque.  
Ils sont à utiliser avec beaucoup de prudence.

## IV - DIURETIQUES

- Ils sont donnés en complément d'un régime sans sel : NaCl absorbé < 2 g/j
- Le furosémide augmente la capacité veineuse.
- Ce sont des médicaments de première intention.
- **ATTENTION** : Bien surveiller la kaliémie.



G A S P A

## V - VASODILATATEURS

### A - VASODILATATEURS D'ACTION DIRECTE

#### \* Les dérivés nitrés

. Ils sont utilisés en urgence surtout pour l'OAP.

#### \* La dihydralazine

Remarque : les anticalciques sont inefficaces de part leur effet inotrope négatif  
On pourrait utiliser les DHP mais sur un coeur endommagé,, on a un effet direct.

### B - IEC

- Il bloquent le SRAA

l'hyperexcitabilité sympathique (l'A. Il excite secondairement le système ~~sympathique~~ sympathique )

- Il n'y a pas de risque d'hypokaliémie

Il est possible de les associer aux diurétiques.

Ce sont des médicaments de première intention.

## FIN DE CHAPITRE

N.B. : - Les 2 chapitres suivants ne sont pas au programme de 4e année mais il serait bon de les lire pour votre culture générale.

- Le prof aimerait des critiques constructives (critiques + suggestions) pour améliorer son poly.

N.B. : - La pharmacologie se passe en 2 épreuves de 20 points qui donnera une note globale sur 40. (Seule cette note sera connue). x

- Le prof lance un appel aux candidats à l'Internat : il fera un examen de pharmaco de 2 séries de 30 questions (QCM) le **Lundi 22 Mai de 14 h à 18 h**

x : Si vous n'avez pas la moyenne sur 40, il faudra repasser les 2.  
. avez une oue note éliminatoire,



G A S P A

# LES MEDICAMENTS QUI INFLUENCENT LA COAGULATION SANGUINE (p. 120)

La coagulation a lieu en 3 phases : - hémostase primaire  
- coagulation  
- fibrinolyse

On distingue 2 type de médicaments : - produits qui favorisent  
- produits qui entravent

PHASE	FAVORISE	ENTRAVE
Hémostase primaire	Hémostatiques	Antiagrégant plaquettaire
Coagulation	Facteur de coagulation Vitamine K	Anticoagulants : - héparine - AVK
Fibrinolyse	Fibrinolytiques	Anti-fibrinolytiques

## I - MEDICAMENTS INFLUENCANT L'HEMOSTASE PRIMAIRE

### A - MEDICAMENTS QUI FAVORISENT

Le prof n'a fait que citer les 4 classes.

### B - MEDICAMENTS QUI DEPRIMENT = LES ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES

Ils sont très important.

#### Schéma p. 122

- A partir de PL membranaires, il y a production de prostacycline ( $PGI_2$ ) au niveau de la cellule endothéliale.

↳ il y a production de thromboxane  $A_2$  ( $TxA_2$ ) au niveau des plaquettes.

- La  $PGI_2$  est un antiagrégant, vasodilatateur. En temps normal, l'endothélium produit de la  $PGI_2$  et empêche l'agrégation des plaquettes.

- Le  $TxA_2$  est un agrégant plaquettaire, vasoconstricteur ; augmente l'adhésion. Quand il y a une brèche dans la paroi d'un vaisseau, il y a déchirement de l'endothélium et exposition à des structures du tissu sous-jacent comme les fibres de collagène. Celui-ci agit comme un stimulus : il excite un récepteur sur la membrane de la plaquette qui va stimuler la PLC (cf p. 123), il y a production d' $IP_3$  et d'acide glycéride (DG).



G A S P A

- L'IP<sub>3</sub> stimule la sortie de Ca<sup>++</sup> qui va exciter la calmoduline qui active la plaquette : il y a augmentation des sécrétions et agrégation plaquettaire.

- Le DG active la PL, il y a production d'acide arachidonique et par la suite de TxA<sub>2</sub>. Celui-ci est libéré dans le milieu extérieur. Il agit sur son propre récepteur ⇒ Phénomène d'auto-amplification.

Résultat : les plaquettes vont s'agréger en masse.

Conséquence : - La PGI<sub>2</sub> (produite par l'endothélium) ne peut plus bloquer le système, le Ca<sup>++</sup> augmente dans la cellule.

### - Mécanisme d'action possible des antiagrégants plaquettaires :

- ① Ils bloquent la synthétase produisant le TxA<sub>2</sub>
- ② Ils détruisent l'AMPc

### - Médicament

- l'aspirine : médicament de référence

à forte dose, elle bloque la formation de PGI<sub>2</sub> et de TxA<sub>2</sub>

C'est le "dilemme de l'aspirine"

On utilise donc de faibles doses car l'aspirine a une préférence pour le TxA<sub>2</sub> avec petites doses.

- dipyridamole : PERSINTINE®

C'est un coronarodilatateur qui n'est plus utilisé pour cet effet

C'est un antiagrégant plaquettaire pour inhibition des PDE. On a donc une augmentation de l'AMPc, augmentation du stockage du Ca<sup>++</sup>, diminution de la stimulation de la fonction plaquettaire.

Il est souvent associé à l'aspirine (synergie d'effets)

- Ticlopidine TICLID®

Il inhibe la liaison entre le collagène et la plaquette

C'est une prodrogue.

Il n'existe pas d'associations des 3 médicaments pour l'instant.

**ATTENTION** : Il faut toujours conserver une partie de la fonction plaquettaire sinon on s'expose au risque d'hémorragie.

### - Indication

Préventions des accidents thromboemboliques.

**N.B.** : Il y aura une séance de révision le Mercredi 17 Mai de 14 h à 16 h (confirmation par affichage)

Changement de dernière minute : Révision le 17 mai de 16 à 18h

p.123

- voie orale uniquement
- Indications:
  - protection par rapport aux accidents de coagulation soit leur survenue, soit leur récurrence (après un infarctus)
  - au niveau cerebral, il faut peser le pour et le contre entre le dangers: thrombose et hémorragie.
- précautions d'utilisation (à bien connaître)
  - mise en place progressive de la posologie (sauf pour l'aspirine: on donne tout de suite la dose efficace)
  - surveillance
  - IAM
- Iloprost
  - c'est un analogue de PG I<sub>2</sub>
  - c'est une molécule qui semble intéressante.

## II MEDICAMENTS QUI INFLUENCENT LA COAGULATION

### (A) Médicaments qui favorisent

#### 1. Produits de substitution (origine humaine)

- plasma frais congelé
- fractions plasmatiques concentrées
  - intérêt pour l'hémophilie
  - mais possibilité de contamination virale (hépatites, HIV)

on cherche de minimiser les risques: sélection des donneurs, pasteurisation ...

la solution est sûrement le génie génétique.

on sélectionne le gène codant pour le facteur, on l'intègre au génome d'un microorganisme qui va le synthétiser.

On obtient des produits recombinants.



de facteur VIII est obtenu comme cela et commercialisé sous le nom : Kogenate<sup>e</sup>.

Il y a néanmoins une difficulté car dans la coagulation, il intervient des glycoprotéines.

Il faut rajouter le reste glucidique ce qui normalement est réalisé par le REL dans l'organisme.

C'est une difficulté.

- préparation d'origine placentaire Fibrogrammine<sup>e</sup> retiré du marché récemment

### 2. Vitamine K

- rde biologique essentiel
- tous les facteurs de coagulation sont produits par le foie -

La vitamine K intervient dans la dernière étape de la fabrication de 4 d'entre eux -

Cette dernière étape est une carboxylation sur les restes d'acide glutamique -

- Il y a un cycle redox au niveau hépatique : carboxylase greffe d'un 20 coot en bout de chaîne -

Pourquoi? : fabrication d'un pinte à suer

(si, si, vous avez bien lu! le prof l'a dit, alors...) chelate des ions  $Ca^{2+}$  (on sait bien que le calcium est un élément important dans la coagulation)

Quand un caillot se forme, le collagène est au contact du sang car l'endothélium est endommagé. des plaquettes se fixent (elles ont des récepteurs au collagène).

Ensuite ces plaquettes sont activées : agregation.

- On a vu 2 phases :
- ① → adhérité
  - ② → agregation

Il y a un remaniement des plaquettes : elles s'applatissent et forment le clou plaquettaire.

En même temps, des phospholipides basculent de l'intérieur de la plaquette jusqu'à la surface.

Ce sont des phospholipides à base de sérine.

Au niveau de la sérine, le  $Ca^{2+}$  se fixe et forme un complexe avec les restes  $COO^-$  de l'acide glutamique

Donc fixation des 4 facteurs de coagulation sur les plaquettes.

cf schéma p 126 : facteur X et V

dorsque la vit. K ne peut pas agir, les facteurs de coagulation sont inefficaces.

- 2 origines de la vitamine K
  - 50% : synthèse par les bactéries de l'intestin
  - 50% : alimentation

cf p 127 : éviter les aliments riches en vit K pour éviter le déséquilibre d'un TTT aux AVK.  
surtout la viande, les épinards, tous les choux.
- principales causes d'hypovitaminose K : cf p 127
  - la vit K est liposoluble, son absorption dépend de la quantité de sels biliaires (rôle émulsifiant)
  - AVK (raticides, surdosages ...)
- Les doses par voie IV et per os sont les mêmes :  
La biodisponibilité est de 60%  
(sauf s'il y a des problèmes de resorption)
- On administre la vitamine K par voie orale :  
suspension, comprimés -  
On en donne aussi s'il y a des surdosages en AVK + PPSB ....  
(on attend que les 4 facteurs de coagulation soient renouvelés)

### ⓑ) médicaments qui dépriment

#### 1. Les Héparines

\* c'est une macromolécule, un mélange.

restes sulfate, carboxylique, sulfonamide ....

Structure polyosidique.

C'est une molécule qui a un caractère acide.

- 2 sous groupes :

- Héparine standard

- - de bas poids moléculaire : HBPN

- seulement 20% des composants sont actifs.
- Il faut une séquence spéciale pour l'activer : cf p128  
L> pentasaccharide
- PM : 3000 à 35000 d : mélange hétérogène.

\* mécanisme d'action :

- l'heparine est un cofacteur de l'AT III.
- Elle bloque l'AT III

cf schéma p 130 (en haut)

- formation d'un complexe ternaire :  
AT III , facteur II activé.
- formation d'un autre complexe :  
AT III , facteur X activé  
liaison avec seulement l'AT III.

- schéma p 130 :

Blocage de IIa et Xa

- / IIa : suppression de la coagulabilité sanguine
- / Xa : effet antithrombotique préventif
- le blocage de la thrombine est non désirable  
=> risque hémorragique.
- le blocage du facteur X est favorable :  
prévention des thromboses ou des récidives.

- des heparines standards bloquent les 2 facteurs
- les HBPM agissent très peu sur le blocage de la thrombine.

Le blocage du IIa ne peut pas se faire car les HBPM sont trop courte (cf p130 : schéma)

le rapport  $\frac{\text{Blocage Xa}}{\text{Blocage II}} = 1$  pour l'heparine  
2 à 5 pour HBPM.

- danger : thrombocytopenie  
• soit un syndrome précoce :  
diminution de 10 à 20 % du taux de plaquettes  
peu dangereux et spontanément réversible.

• soit un syndrome tardif (entre le 4<sup>e</sup> et le 10<sup>e</sup> jour)  
 système immunoallergique : facteur agrégant qui induit un gaspillage des plaquettes.  
 => conséquences graves.

- heparine standard :
  - Aux doses thérapeutiques, elle est captée par les  $\phi$  de l'endothélium et le système réticuloendothélial (macrophages).
  - Aux fortes posologies, le système de capture est saturé et le surplus est éliminé par le rein. Il n'est pas recommandé de faire une adaptation posologique pour les IR.

- HBPM :
  - Elles sont éliminées par le rein sous forme inchangée. Donc, peut être dangereux chez IR. Il faut faire une adaptation posologique.

		Heparine S	HBPM
biodisponibilité	SC	20 à 30%	100%
$t_{1/2}$ d'élimination	IV	1 à 1h30	-
	SC	2h	3 à 4h
$T_{max}$	SC	4h	4h

\* Préparations disponibles :  
 calciparine IV<sup>e</sup> et cutheparine<sup>e</sup> : retiré



+ Précautions :  
 L'association heparine - AVK peut se rencontrer au moment du relai de l'heparinothérapie (ne peut se faire que par IV) par une thérapeutique par voie orale.

## 2. HBPM

- préparations disponibles  
 les DCI ont changé



dalteparine sodique      Fragmine<sup>2</sup>  
 nadroparine              Fraxiparine<sup>2</sup>  
 enoxaparine              Lovenox<sup>2</sup>

- administration SC exclusive = une fois par jour.
- Actuellement, on parle beaucoup d'un autre mécanisme de coagulation : l'hirudine.

(dans Médecine et Hygiène en 1992)

- Hirudo medicinalis = la sangsue  
Elle est hématophage et sert pour décongestionner un endroit de l'organisme.

(C'est un autre moyen de réaliser une "saignée")

Le sang ne coagule pas car la salive de la sangsue contient de l'hirudine.

Utilisé actuellement dans des spécialités en proctologie et phlébologie (ex : hirudisme<sup>e</sup>)

- On a produit des hirudines recombinantes

→ liaison à la thrombine

1/2 vie d'élimination = 1h

bio-disponibilité par SC = 7 à 80%

} action d'urgence

→ utilisé dans les infarctus, la prévention des occlusions, après une angioplastie intraluminaire, en prévention des thrombooses, dans le TTT des CIVD (coagulation intravasculaire disséminée), si intolérance aux héparines, si déficit en ATIII.

⇒ On a un effet de neutralisation de la thrombine.

• au moment de l'écriture de l'article, 5 produits étaient testés en essais cliniques.

Grand inconvénient de l'héparinothérapie = injection.

### 3. AVK

- avantage : administration par voie orale, une fois par jour à la même heure.

- classification :

• tromoxane<sup>e</sup> retiré

• pas de nouveaux produits commercialisés

à part le mini Sintron<sup>e</sup> (éviter au patient d'avoir à fractionner ses comprimés)

• 2 familles de produits



## - Action :

À un niveau du foie, les AVK prennent la place de la vit K.  
Les carboxylates sont bloqués et il y a diminution de la fabrication des 4 facteurs.

On obtient des protéines inefficaces = PIVKA

## - Administration par voie orale uniquement.

Ce ne sont pas des médicaments d'urgence, il faut attendre que les facteurs corrects soient éliminés.  
Donc quand on utilise des AVK en relai d'une héparinothérapie, on administre les 2 pendant quelques jours.

## - risque d'IATN important.

2 mécanismes :

- / fixation aux protéines plasmiques : AVK très liées
- / métabolisation par le foie

## - Indications

## - Surveillance :

temps de Quick : 100% si pas de prise  
on doit le ramener à 20-30%.

on mesure très souvent au début du TIT puis on diminue.

on ajuste la dose par rapport à taux.

NB : il est très difficile d'équilibrer certains malades et c'est difficile à expliquer.

## - Précautions :

- le malade doit toujours signaler qu'il prend des AVK (par exemple au dentiste)
- elles sont CI pendant la grossesse et l'allaitement

## - Interactions :

- attention, souvent la personne âgée a en plus des problèmes de rhumatismes. Elle ne doit pas prendre de l'aspirine (préférer remplacer par le paracétamol)
- attention avec les fibrates
- attention à la prise occasionnelle de médicament.
  - . méd pour dormir contenant du phénobarbital
  - . anti-inflammatoires pour une rage de dent

...

## - En cas de surdosage : cf poly risque d'hémorragie

### III MEDICAMENTS QUI INFLUENCENT LA FIBRINOLYSE

- la fibrinolyse constitue la dernière étape : c'est la destruction du caillot par coupure du réseau de fibrine.
- cf schéma p133
  - . activation du plasminogène par t-PA
  - . formation de plasmine qui s'attaque à la fibrine.
- => produits de dégradation de la fibrine : PDF

#### (A) Médicaments qui favorisent

- Ce sont des activateurs du plasminogène.
- Cependant, il faut activer le plasminogène fixé sur le caillot et pas celui qui est circulant.  
Le produit naturel (t-PA) est sécrété par l'endothélium, il n'a donc qu'une action locale au niveau du caillot.
- Le danger de ces médicaments est d'agir aussi sur le plasminogène circulant.  
Si on active ce plasminogène, la plasmine circulante s'attaque au fibrinogène.  
Il y a diminution du fibrinogène d'où augmentation du risque hémorragique.
- Ce sont des produits utilisés pour détruire le caillot. Ils n'ont de signification qu'en TTT curatif.

#### \* Streptokinase :

- c'est une protéine venant du streptocoque d'où risque important d'allergie.  
On ne l'utilisera donc qu'une fois (une cure)
- la streptokinase se complexe au plasminogène (mole à mole) avant d'attaquer le plasminogène resté libre.
- c'est très actif et peu cher.

#### \* urokinase :

- c'est une molécule endogène produite par le rein et

éliminée dans l'urine dont elle est extraite.

- t<sub>1/2</sub> vie plus courte, plus cher.

mais il ya moins d'allergie car d'origine humaine.  
De plus elle s'attaque beaucoup moins au plasminogène circulant (elle est plus spécifique / à la streptokinase).

- A quoi sert l'urokinase dans l'organisme?

- remaniement de la matrice extra  $\phi$  lors de la migration de  $\phi$  (macrophages par ex)

- maintient de la fluidité tubulaire.

En effet, l'urokinase est surtout produite à droite (t<sub>1/2</sub> proximal et t<sub>1/2</sub> distal) : ce sont les zones qui travaillent : reabsorption et excrétion.

=> rôle de nettoyeur? des artères les  $\phi$ .

- modulation et activation de facteurs de croissance.

\* activateur tissulaire du plasminogène

- synthétisé par recombinaison.

C'est un des produits commercialisés les plus chers avec l'érythropoïétine.

- Il y a une excellente fixation sur le plasminogène fixé sur le caillot et peu de fixation sur le plasminogène circulant.

=> bonne spécificité

cependant ça empêche peu l'état lytique systémique (cf schéma p 135), mais l'efficacité thrombolytique est maximale.

- c'est très cher (rajouter une voix ds la colonne cout du TTT)

\* A.P.S.A.C. : c'est un complexe plasminogène - streptokinase activé, alylé.

± il est peu intéressant.

inconvénient de la contamination virale dus au plasminogène

- des risques d'allergie dus à la streptokinase.

le seul intérêt est la t<sub>1/2</sub> vie de 90 min qui permet de faire des IV lentes

\* prourokinase : non commercialisée



RONEO IV  
Pharmacolo LEGHEAND  
Cours du 12.05.95

EXBRAYAT Ch.  
FEUILLET C.

### Suite des Médicaments de la coagulation

#### III . A. Médic qui favorisent:

##### \* Précautions et Surveillance

- utilisés exclusivement en milieu hospitalier
- Fibrinolytiques et Héparine sont complémentaires : les fibrinolytiques agissent lorsque le caillot est formé. le risque d'hémorragie subsiste toujours c'est pourquoi on ne les donne jamais au niveau cérébral.
- l'héparine empêche la formation du caillot mais n'agit pas sur un caillot formé. Au niveau cérébral, on peut en donner, pour éviter l'extension du caillot en prophylaxie contre la formation de nouveaux caillots.

##### \* Effets indésirables:

- hémorragies : risque important. On met en jeu des produits qui épuisent les réserves de fibrinogène.
- Sur 1000 malades, 1 à 5 cas variation avec le produit administré et l'âge du patient (les vieux sont + sujets aux hémorragies)
- allergies: on donne de l'hydrocortisone en prévention.
- arythmies de "reperfusion": quand le cœur est libéré du caillot, il est à nouveau "perfusé".

#### B. Médic qui dépriment = Les antifibrinolytiques

\* ils prolongent la vie du caillot

\* produits disponibles:

- classe assez pauvre.
- ⚠ l'a. epsilon-aminocaproïque HEMOCAPROL a été retiré du marché

il est donc à rayer sur le poly.

\* Indications:

- Hémophilie : peu d'intérêt aujourd'hui, on préfère donner le facteur manquant

Medicaments qui possèdent des propriétés atropiniques.

II Effets périphériques :

A. Nature des effets.

1. Relaxation de toutes les musculatures lisses. = IMPORTANT

\* tractus digestif :

- explique leur activité antispasmodique, constipante

\* des voies urinaires : cf p 140 schéma.

La vessie est une poche dont la contraction est liée au muscle lisse appelé muscle détusor. Il subit l'influence du système vague et du sympathique. Quand la poche est étirée, il y a stimulation du vague d'où contraction du muscle et expulsion de l'urine dans le canal.

Cependant, cette poche est fermée par 2 sphincters : - 1 sphincter interne sous la dépendance du sympathique et du vague - 1 sphincter externe lié à un muscle strié, sous la dépendance de la volonté : l'écoulement de l'urine ne se fera que lors de la miction.

Chez le petit enfant, il faut apprendre à "savoir libérer son sphincter au moment propice !" dit le prof.

Avec les atropiniques, la contraction vagale n'a plus lieu d'où un phénomène de rétention urinaire. Chez le sujet normal, cela a peu d'importance. Mais chez le sujet atteint d'hypertrophie de la prostate, cela peut devenir dangereux.

Explication : la prostate est une glande exocrine entourant l'urètre à la sortie de la vessie. Elle fabrique le sperme. Il existe 2 types de pathologies : - l'adénome prostatique : tumeur bénigne - le cancer de la prostate : — maligne (nécessite chirurgie et Hormones)

Dans les 2 cas, on a la même conséquence : il y a compression du canal urinaire et difficulté à la miction. Si on donne des atropiniques, la miction sera entièrement bloquée, avec risque d'infections, douleurs...

Chez la femme enceinte, il peut exister le même problème selon la position du fœtus

\* voies biliaires.

il y a ralentissement de la fonction biliaire → explique les effets antispasmodiques et leur utilisation dans les coliques hépatiques ou néphrétiques.

\* voies trachéo-bronchiques :

entraîne une bronchodilatation d'où leur utilisation dans l'asthme.  
Rappelez-vous les anciens remèdes : cigarettes au Dabura, à la Belladone.  
Ils sont aujourd'hui utilisés sous forme + moderne : aérosol ALUPENT<sup>2</sup>

## 2 - Tarissement des sécrétions. IMPORTANT

\* salivaire.

. problème de la bouche sèche

Problème important surtout pour les personnes âgées car il y en a dans presque tous les sirops ou spécialités pour la toux : Faire très attention et conseiller en officine. De +, ils tarissent aussi les sécrétions des muqueuses, la prudence.

celle-ci s'épaississent et tapissent les parois → risque d'infections, de développement des bactéries avec évolution possible vers la bronchite chronique.

\* gastrique : schéma p 139.

les rec. muscariniques ne sont pas si importants : les atropiniques n'ont jamais cicatrisé un ulcère. Ce sont surtout les rec  $H_2$ , les analogues des  $Pg$ , les inhibiteurs de pompes à protons qui sont intéressants.

\* bronchique

il est intéressant de bloquer les sécrétions avant un acte chirurgical notamment lors d'anesthésie par inhalation.

\* sudorale

les atropiniques sont préconisés dans l'hyperhidrose plantaire c-à-d l'hyper sudation des pieds.

inconvenient : Ⓣ Si on bloque la transpiration, on bloque le mécanisme de

régulation thermique : risque de fièvre atropinique .

② problèmes de leur utilisation dans les pays tropicaux (l'influence de la température interne ou externe est peu étudiée !)

\* oeil :

Administré par voie locale → mydriase .

ensuite, il y a troubles de la vision de près (l'œil est accommodé à l'∞)

### III Effets centraux

#### A. utiles en thérapeutique

\* la scopolamine qui passe la BHE : Parkinson .

\* lors d'intoxication aux anticholinestérasiques (le Sarin par exemple)  
les insecticides \_\_\_\_\_

On administre une forte dose d'atropine.

### IV Effets secondaires importants

\* à éviter chez les angéreux car on neutralise le système vagal

\* ↑ de la pression intra-oculaire

CI dans le glaucôme à angle fermé : les atropiniques en produisant une dilatation de la pupille vont boucher le trabéculum et empêcher l'écoulement de l'humour aqueux → risque de crise et risque de cécité .

Rq : ils ne sont pas CI dans le glaucôme chronique

### V Contre indications

\* si on doit administrer de l'atropine à une personne ayant 1 glaucôme, il faut administrer ensuite un inhibiteur d'enzyme carbonique (AC) et de la pilocarpine .

### VI Médic à E. atropiniques

\* les papavériniques n'ont pas d'E. atropinique . Ils sont surtout intéressants pour agir sur le syst. vasculaire comme antispasmodiques .

\* antisécrétoires : Δ aux produits conseillés !

~ FIN DU COURS ~

Bonnes révisions à tous en espérant que la lecture ne