

## Médicaments du système cardiovasculaire

### PLAN DU CHAPITRE

Bêtabloquants	2
Inhibiteurs calciques	9
Diurétiques	16
Médicaments ciblant le système rénine angiotensine	24
Dérivés nitrés	31
Digoxine	36
Antiarythmiques	41
Bloqueur du courant <i>I<sub>f</sub></i>	50
Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5	55
Antagonistes des récepteurs à l'endothéline	60
Antimigraineux	65

# Bêtabloquants

Découverts en 1958, dix ans après qu'Ahlquist a postulé l'existence des récepteurs bêta-adrénergiques, les bêtabloquants représentent une classe thérapeutique importante, utilisée dans les pathologies du système cardiovasculaire (hypertension artérielle, arythmies, angor, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde) et dans d'autres pathologies telles que le glaucome, l'anxiété, la migraine.

Les bêtabloquants sont des **antagonistes compétitifs, spécifiques et réversibles des récepteurs bêta-adrénergiques**. Ils sont considérés comme des **inhibiteurs des effets de la noradrénaline**. Ils bloquent, soit de manière sélective les récepteurs  $\beta_1$ , soit non sélectivement les récepteurs  $\beta_1$  et  $\beta_2$ , la plupart étant inactifs sur les récepteurs  $\beta_3$ .

## Mode d'action/Propriétés pharmacologiques

Les récepteurs adrénergiques sont de cinq sous-types (tableau 1.1), chacun ayant des localisations et des fonctions propres qui contribuent notamment au contrôle de l'homéostasie cardiovasculaire, bronchique, nerveuse et métabolique.

Les bêtabloquants étant des antagonistes compétitifs et réversibles des récepteurs  $\beta_1$  ou  $\beta_1/\beta_2$ , leurs principaux effets pharmacologiques (effets thérapeutiques mais aussi effets indésirables) peuvent se déduire de la localisation et de la fonction de ces récepteurs (tableau 1.2).

Parmi les bêtabloquants, on distingue plusieurs types.

## Bêtabloquants cardiosélectifs

- Ils bloquent seulement les récepteurs  $\beta_1$  cardiaques (ex. : nebivolol, metoprolol, atenolol).
- Ils génèrent moins d'effets indésirables :
  - moindre bronchoconstriction ;
  - diminution du risque de déclenchement de phénomène de Raynaud.

## Bêtabloquants avec ASI (activité sympathomimétique intrinsèque)

- Ils possèdent, en plus de leur effet bêtabloquant, une faible activité agoniste  $\beta$  (agoniste partiel, ex. : pindolol, acébutolol).

Tableau 1.1. Les récepteurs adrénergiques

Types	Alpha		Bêta		
Sous-types	$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta_1$	$\beta_2$	$\beta_3$
Localisation	Muscle lisse vasculaire, plaquettes, foie, SNC		Cœur, rein (cellules juxtaglomérulaires)	Muscles lisses viscéraux (bronches), foie, rein, vaisseaux périphériques, utérus, muscle squelettique, pancréas	Tissu adipeux
Situation	Postsynaptique	Présynaptique	Postsynaptique		
Couplage	Protéine $G_q$	Protéine $G_i$	Protéine $G_s$		
Voie de signalisation	Phospholipase C ( $\uparrow IP_3$ )	Adénylcyclase ( $\downarrow AMP_c$ )	Adénylcyclase ( $\uparrow AMP_c$ )		
Effets de leur stimulation	– Vasoconstriction – Contraction du dilatateur irien	– Neuromodulation négative	Effets : – inotrope + – dromotrope + – chronotrope + – bathmotrope + – $\uparrow$ sécrétion de rénine	– Vasodilatation – Bronchodilatation – Baisse du péristaltisme intestinal – Glycogénolyse – Gluconéogenèse – Sécrétion d'insuline et de glucagon – $\downarrow$ captation du $K^+$	– Lipolyse – Thermogénèse

Tableau 1.2. Effets des bêtabloquants

Tissus et récepteurs	Effets de la stimulation des récepteurs sur le tissu	Effets du blocage des récepteurs par les bêtabloquants
Vaisseaux : $\beta_2$	Relaxation	Risque de vasoconstriction périphérique (syndrome de Raynaud)
Bronches : $\beta_2$	Relaxation	Risque de bronchoconstriction et de troubles respiratoires (asthme)
Cœur : $\beta_1$	Inotrope positif Chronotrope positif	Inotrope négatif (la force de contraction cardiaque diminue) Chronotrope négatif (la fréquence cardiaque diminue) → la pression artérielle diminue <b>= effet antihypertenseur</b>
Rein (cellules juxtaglomérulaires) : $\beta_1$	↑ Sécrétion de rénine	↓ Sécrétion de rénine → ↓ formation angiotensine II → la pression artérielle diminue <b>= effet antihypertenseur</b>
Œil : $\beta_2$	↑ Sécrétion humeur aqueuse	↓ Sécrétion humeur aqueuse → ↓ Pression intra-oculaire <b>= effet antiglaucome</b>
Muscle squelettique : $\beta_2$	Tremblements ↑ Masse	↓ Tremblements

- Avantages cliniques :
  - bradycardie peu importante au repos, voire tachycardie, mais réduction de la tachycardie induite par l'exercice;
  - moindre vasoconstriction artérielle;
  - moins d'asthénie;
  - moindre phénomène de rebond à l'arrêt brutal du traitement.

## Bêtabloquants avec propriété $\alpha_1$ -bloquante

- Ils possèdent des propriétés vasodilatatrices (ex. : carvedilol, labétalol).
- Ils diminuent les résistances périphériques :
  - diminution de certains effets indésirables (préférés en présence de syndrome de Raynaud ou d'une artérite peu évolués);
  - **mais** risque d'hypotension orthostatique.



### À noter

Les propriétés vasodilatatrices de certains bêtabloquants (céliprolol, nebivolol) peuvent avoir d'autres origines : production de monoxyde d'azote, activité antioxydante.

## Bêtabloquants avec activité stabilisatrice de membrane

- Effet quinidine-like agissant sur la durée du potentiel d'action (ex. : propranolol, carvedilol).
- Propriétés antiarythmiques.



### Remarque

Le sotalol est un bêtabloquant doté de propriétés antiarythmiques de type amiodarone (classe III de Vaughan-Williams : augmentation de la durée du potentiel d'action).



### À savoir

Les propriétés vasodilatatrices ( $\alpha_1$ -bloquante ou autres mécanismes) ainsi que les effets antiarythmiques sont regroupés sous le terme de **propriétés ancillaires**.

## Bêtabloquants lipophiles

- Ils passent facilement les membranes biologiques.
- Propriétés pharmacocinétiques et effets secondaires particuliers :

- forte résorption digestive, forte fixation aux protéines plasmatiques, fort métabolisme hépatique avec effet de premier passage hépatique et élimination biliaire;
- demi-vie plus courte que les bêtabloquants plus hydrophiles;
- passage transplacentaire et dans le lait maternel;
- passage de la barrière hématoencéphalique → cauchemars, dépression...



### À noter

Chaque molécule peut combiner une ou plusieurs de ces propriétés (tableau 1.3). Exemples :

- **propranolol** : non cardiosélectif, sans ASI, stabilisateur de membrane;
- **néбиволол** : cardiosélectif avec propriétés ancillaires.

## Pharmacocinétique

Après l'administration orale et l'absorption digestive (en général bonne) a lieu une **métabolisation hépatique** qui varie selon les bêtabloquants de 0 à 100 %.

La **liaison aux protéines plasmatiques** est également très variable, allant de 30 % pour le propranolol à 100 % pour le sotalol.

Le **demi-vie biologique** est également très variable (tableau 1.3), la durée de l'effet bêtabloquant étant toujours supérieure à la demi-vie biologique.

On peut distinguer :

- les bêtabloquants **lipophiles** hautement métabolisés à demi-vie courte (ex. : propranolol ou métoprolol). Ils franchissent la barrière cérébrovasculaire (d'où parfois des insomnies et des cauchemars). Pour les bêtabloquants fortement métabolisés, l'effet de premier passage hépatique est important et réduit fortement la biodisponibilité. Leur élimination est surtout biliaire;
- les bêtabloquants **hydrophiles** peu métabolisés à demi-vie longue, avec une biodisponibilité élevée (ex. : nadolol ou aténolol). Leur élimination est surtout rénale;
- les autres bêtabloquants sont intermédiaires, entre lipophile et hydrosolubles.

La grande majorité des bêtabloquants sont métabolisés par le cytochrome CYP2D6. L'activité du CYP2D6 détermine la biodisponibilité, la demi-vie et la vitesse d'élimination.



### Rappel

Les cytochromes P<sub>450</sub> (CYP) constituent un système enzymatique qui, avec les transporteurs d'influx et d'efflux, joue un rôle clé dans les interactions pharmacocinétiques, déterminant la biodisponibilité et la demi-vie d'une majorité de médicaments métabolisés par le foie.



### Attention

Théoriquement, l'élimination des bêtabloquants liposolubles risque d'être ralentie en cas d'insuffisance cardiaque entraînant une diminution du débit sanguin hépatique et une chute de clairance hépatique de ces médicaments. Les bêtabloquants hydrosolubles sont eux principalement éliminés par voie rénale et leur demi-vie d'élimination ne serait prolongée qu'en cas d'insuffisance rénale.

## Indications

### Bêtabloquants par voie orale

- **Angor** (traitement de fond) et **infarctus du myocarde** (prévention secondaire).
- **HTA** (si associée à une insuffisance coronaire ou âge < 65 ans) en première intention et monothérapie, **hypertension gravidique**.
- **Troubles du rythme** (prévention des arythmies ventriculaires et supraventriculaires, arythmies de l'hyperthyroïdie).
- **Cardiopathies obstructives et insuffisance cardiaque chronique stable** (seules quatre molécules ont l'AMM pour cette indication : bisoprolol/Cardensiel®, carvedilol/Kredex®, métoprolol L/Selozok®, néбиволол/Temerit®).
- Maladie **migraineuse** (traitement de fond).
- **Algies de la face** ou **tremblements**.
- Anxiété (**trac**).

### Bêtabloquants injectables

- **Infarctus du myocarde** au stade aigu, **angor instable** et **troubles du rythme**.
- **Urgences hypertensives** (labétalol uniquement).

## Bêtabloquants par voie oculaire (collyres)

- **Glaucome** à angle ouvert.
- Hypertonie intraoculaire.

## Effets indésirables

- Sensation de **blocage à l'effort** traduisant une inhibition trop importante de la tachycardie d'effort, qui cède en diminuant les doses ou lors du changement de produit pour un bêtabloquant moins bradycardisant.
- Aggravation possible d'une **insuffisance cardiaque** ou d'un **trouble du rythme**.
- Bronchospasme → préférer un bêtabloquant cardiosélectif en cas d'asthme modéré.
- Désordres **glucidiques** et **lipidiques** modérés (pouvant apparaître à long terme), ce qui justifie une surveillance de ces paramètres.
- Gastralgies, nausées, asthénie physique et psychique, impuissance, troubles de l'éveil et du sommeil, troubles microcirculatoires, réactions cutanées (se manifestant parfois à moyen terme).
- Syndrome lupique, exceptionnellement fibrose péritonéale.
- Diminution de la libido (source d'inobservance chez le sujet jeune).

## Précautions d'emploi et contre-indications

### Précautions d'emploi

- Ne jamais arrêter brutalement un bêtabloquant surtout chez le coronarien (risque de troubles du rythme et/ou d'infarctus du myocarde) → diminution progressive en 1 à 2 semaines, concomitante avec mise en place du traitement alternatif si nécessaire.
- La surveillance clinique doit être renforcée en cas d'affection cardiaque ou bronchique.
- **Diabète**: possibilité d'aggravation des hypoglycémies et risque majoré par masquage des symptômes d'hypoglycémie (tachycardie, palpitations, angoisses, tremblements...). Il convient de renforcer l'(auto-)surveillance en début de traitement.
- **Insuffisance rénale ou hépatique** : adapter la posologie ou choisir un bêtabloquant non éliminé par l'organe défaillant.

- **Anesthésie générale** : arrêt des bêtabloquants 48 heures avant.
- Attention au passage systémique des collyres (risque d'inobservance chez le sujet jeune traité pour un glaucome en raison de la baisse de libido).

## Contre-indications

- Insuffisance cardiaque non contrôlée.
- Bloc auriculoventriculaire (BAV).
- Bradycardie < 50 battements/minute.
- Artériopathie.
- Asthme et antécédents d'asthme sévère.
- Bronchopneumopathies chroniques obstructives.

## Grossesse et allaitement

### Grossesse

Surveiller le nouveau-né pendant 3 à 5 jours (risques d'hypoglycémie, bradycardie et de décompensation cardiaque).

### Allaitement

Éviter l'administration des bêtabloquants.

## Interactions médicamenteuses

- **Floctafénine (Idarac®)** : en cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine, réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêtabloquants → contre-indication.
- **Inhibiteurs calciques bradycardisants (diltiazem/Bi-Tildiem®, vérapamil/Isoptine®)** : risque de troubles du rythme (bradycardie excessive) → surveillance de l'ECC (surtout chez le sujet âgé); autres inhibiteurs calciques : risque d'hypotension.
- **Amiodarone** : risque majoré de troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction.
- **Médicaments donnant des torsades de pointes** : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire imposant une surveillance clinique et électrocardiographique.
- **Anticholinestérasiques** (médicaments contre l'Alzheimer...) : risque de bradycardie excessive.

- **Ergotamine** : rares cas de spasme artériel → surveillance en début de traitement.
- **Anesthésiques volatils halogénés** → informer l'anesthésiste en cas d'intervention chirurgicale.
- **Insulines et sulfamides hypoglycémiantes** : risque majoré d'hypoglycémie dont les premiers signes peuvent être masqués (palpitations, tachycardie); encourager le patient à renforcer l'autosurveillance sanguine.
- **Topiques gastro-intestinaux** : à prendre à distance des bêtabloquants.

## Éléments de choix d'un bêtabloquant

### Cardiosélectivité ( $\beta_1$ )

- La sélectivité pour le récepteur  $\beta_1$  permet d'espérer des effets purement cardiaques et ainsi de limiter les effets indésirables, en particulier bronchiques. Cette sélectivité n'est **jamais absolue** et **diminue avec l'augmentation des doses**.
- Présence d'ASI :
  - les  $\beta_1$ -bloquants **sans ASI** sont les plus bradycardisants;
  - une **ASI** pourrait être un facteur de limitation relative du pouvoir bêtabloquant principalement au repos, sans conséquence sur l'effet antihypertenseur.
- Composante alphabloquante : des propriétés alphabloquantes peuvent provoquer une hypotension orthostatique (surtout en cas de déplétion sodée).

### Terrain physiopathologique (tableau 1.4)

**Tableau 1.4. Choix d'un bêtabloquant en fonction du terrain physiopathologique**

Situation clinique	Choix du bêtabloquant
Bradycardie < 60/minute au repos	Bêtabloquants avec ASI
Asthme	Éviter les bêtabloquants
Bronchopneumopathie obstructive	Éviter les bêtabloquants Sinon, utiliser les $\beta_1$ -sélectifs avec ASI $\beta_2$
Insuffisance coronaire	Les bêtabloquants avec une ASI sont à éviter Préférer les $\beta_1$ -sélectifs
Diabète sucré	Éviter les bêtabloquants Sinon, utiliser les $\beta_1$ -sélectifs

Dyslipidémies	Les $\beta_1$ -sélectifs ou avec ASI sont conseillés
Insuffisance hépatique	Les bêtabloquants liposolubles sont à éviter
Insuffisance rénale	Les bêtabloquants hydrosolubles sont à éviter
Maladies vasculaires périphériques, syndrome de Raynaud	Les $\beta_1$ -sélectifs ou avec une ASI sont parfois utilisés, notamment le labétalol (propriétés alphabloquantes)
Urgence hypertensive	Le seul utilisé est le labétalol

## Stratégies thérapeutiques

### Hypertension artérielle

- Les bêtabloquants ont une efficacité comparable entre eux.
- La posologie individuelle est variable et doit être atteinte en **débutant** par la **moitié de la dose le plus souvent efficace** et en n'augmentant que si la pression artérielle n'est pas normalisée.
- Le traitement est le plus souvent administré en **1 prise/jour**, le **matin** avant le petit-déjeuner de préférence.
- Une demi-vie plasmatique inférieure à **4 heures** peut inciter à prescrire **2 prises** quotidiennes, bien que la durée de l'effet antihypertenseur (d'autant plus longue que l'effet bêtabloquant est plus marqué) dépasse de beaucoup celle de la demi-vie plasmatique. Il existe souvent une forme galénique adaptée à la prise unique quotidienne.
- L'**arrêt** du traitement ne doit jamais être brutal, mais **progressif** sur 15 jours en utilisant si besoin un bêtabloquant plus aisément sécable pour effectuer les paliers descendants.
- Il existe une **potentialisation** entre les bêtabloquants et les **diurétiques** ainsi qu'avec les **inhibiteurs calciques** (associations fixes existantes, mais à exclure en traitement de première intention). Liste de ces associations fixes :
  - atenolol + nifédipine (Beta-Adalate<sup>®</sup>, Tenordate<sup>®</sup>);
  - atenolol + chlortalidone (Tenoretic<sup>®</sup>);
  - bisoprolol + hydrochlorothiazide (Lodoz<sup>®</sup>, Wytens<sup>®</sup>);
  - métoprolol succinate + félodipine (Logimax LP<sup>®</sup>);
  - métoprolol tartrate+ chlortalidone (Logroton<sup>®</sup>);
  - nébivolol + hydrochlorothiazide (Conebilox<sup>®</sup>, Temeritduo<sup>®</sup>);
  - pindolol + clopamide (Viskalix<sup>®</sup>);
  - tertanolol + amiloride + hydrochlorothiazide (Moducren<sup>®</sup>).

## Insuffisance coronaire

- Le but du traitement est d'obtenir une bradycardie stable et une prévention partielle de la tachycardie d'effort.
- Utilisation de produits **sans ASI** ou ayant une **faible ASI**.
- Ne **pas arrêter brusquement** le traitement.
- Association possible avec les **dérivés nitrés** et les inhibiteurs calciques de type dihydropiridine (attention au risque d'hypotension orthostatique) et les autres **inhibiteurs calciques** (diltiazem ou vérapamil, dans ce cas risque de bradycardie, de troubles de la conduction auriculoventriculaire et de dépression de la contractilité). Il s'agit cependant d'une des associations antiangineuses les plus efficaces (qui ne doit être utilisée qu'après avoir essayé les bêtabloquants à dose maximale).

## Troubles du rythme

- Indication privilégiée : **ralentissement du rythme ventriculaire** au cours des fibrillations auriculaires (efficacité voisine de celle des digitaliques ou de l'amiodarone).
- Possibilité d'interrompre et de prévenir la rechute de la plupart des **troubles du rythme** supraventriculaire, mais le **sotalol** par sa propriété antiarythmique propre aurait une action supérieure aux autres.
- Tachycardies sinusales survenant pour des **efforts** ou des **émotions** peu importantes : très souvent contrôlées par de faibles doses de propranolol.

## Modalités pratiques et conseils au patient

### Arrêt du traitement

**Le traitement ne doit pas être interrompu brutalement**, surtout chez les patients présentant une **cardiopathie ischémique**. La posologie doit être diminuée progressivement, sur 1 à 2 semaines, en commençant si nécessaire le traitement substitutif pour éviter une aggravation de l'angor.

### Patients atteints d'asthme et de bronchopneumopathie chronique obstructive

- En cas de formes légères, on administrera un antagoniste  $\beta_1$ -sélectif à posologie initiale faible. Des EFR (explorations fonctionnelles respiratoires) avant la mise en route du traitement sont recommandées.

- En cas de crise pendant le traitement, des bronchodilatateurs  $\beta_2$ -mimétiques peuvent être utilisés.

## Traitement de l'insuffisance cardiaque

Quatre bêtabloquants font partie des traitements actuels de première intention. Ils seront administrés à très faibles doses progressivement croissantes et sous surveillance médicale stricte. Leur prescription initiale est réservée aux spécialistes en cardiologie.

### Que faire en cas de bradycardie sous bêtabloquant ?

Si la fréquence cardiaque passe en dessous de 50-55 battements/minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à cette bradycardie, la posologie doit être diminuée.

### Prescription d'un bêtabloquant chez le sujet âgé

Le traitement doit débuter par une posologie faible. Le **respect absolu des contre-indications** est impératif ainsi qu'une **surveillance étroite**.

### Utilisation d'un bêtabloquant chez le diabétique

En début de traitement, l'autosurveillance glycémique doit être renforcée. Le patient doit être prévenu. À noter que les signes d'une hypoglycémie peuvent être masqués.

### Que faire en cas d'anesthésie générale ?

L'anesthésiste doit être prévenu lorsque le patient est sous bêtabloquant. Si l'arrêt est jugé nécessaire, 48 heures de suspension sont suffisantes.

### Utilisation d'un bêtabloquant chez le sportif

Une **réaction positive** peut être induite lors d'un **contrôle antidopage**.

## Pour en savoir plus

ESH/ESC. Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal 2013; 34 : 2159–219.

Haute Autorité de santé. Guide ALD : Maladie coronarienne; 2007, n° 13.

Haute Autorité de santé. Guide du parcours de soins : Insuffisance cardiaque; 2012. février, téléchargeable sur le site Internet, [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

Mason RP, Giles TD, Sowers JR. Evolving mechanisms of action of beta blockers : focus on nebivolol. J Cardiovasc Pharmacol 2009; 54(2) : 123–8.

Société française d'hypertension artérielle. Recommandations pour la prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte; 2013. janvier, téléchargeable sur le site Internet, [www.sfhta.eu](http://www.sfhta.eu).

### ENTRAÎNEMENT Bêtabloquants

#### QCM 1

Concernant les propriétés des bêtabloquants, quelles sont les propositions exactes ?

- A** Les bêtabloquants cardiosélectifs présentent moins d'effets indésirables de type vasoconstriction des extrémités.
- B** Les bêtabloquants sans ASI présentent moins de risque de rebond en cas d'arrêt brutal.
- C** Les propriétés ancillaires sont par exemple des propriétés antiarythmiques.
- D** Les propriétés stabilisatrices de membranes sont des effets de type amiodarone.
- E** Les bêtabloquants lipophiles ont une demi-vie courte.

#### QCM 2

Modalités d'utilisation des bêtabloquants : quelles sont les propositions exactes ?

- A** La prescription initiale d'acébutolol dans l'angor est réservée aux spécialistes en cardiologie.
- B** Le labétalol injectable (Trandate®) est utilisable en cas de prééclampsie.
- C** Les bêtabloquants doivent être utilisés avec précaution chez les patients diabétiques.
- D** Les bêtabloquants peuvent être associés aux IEC pour la prise en charge de l'hypertension artérielle en première intention chez un patient atteint de syndrome métabolique.
- E** Le carvedilol Kredex® est instauré à posologie faible et lentement progressive chez l'insuffisant cardiaque.



Pour continuer à vous entraîner en ligne.



Pour accéder au tableau 1.3, « Principaux bêtabloquants (hors associations fixes) ».





# Inhibiteurs calciques

La découverte en 1964 par Fleckenstein des propriétés du vérapamil a donné naissance à une nouvelle classe de médicaments : les inhibiteurs de flux calcique. Il a montré qu'à la différence des bêtabloquants, le vérapamil était capable de mimer les effets d'une déplétion en calcium sur le muscle cardiaque sans modifier le potentiel d'action dépendant du sodium. La classe pharmacologique des inhibiteurs de flux calcique se caractérise par sa capacité à bloquer de manière réversible les canaux calciques lents. On distingue plusieurs familles d'inhibiteurs calciques selon leur nature chimique et leur plus ou moins grande sélectivité tissulaire (tropisme vasculaire et/ou cardiaque). Ces molécules sont notamment utilisées dans le cadre des pathologies cardiovasculaires (hypertension, angor, troubles du rythme...).

## Prérequis

L'homéostasie calcique est assurée par des transporteurs (pompes, échangeurs...) exprimés soit au niveau de la membrane plasmique, soit au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique et sarcoplasmique. Ainsi il existe deux phénomènes à l'origine d'une augmentation de la concentration en  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulaire : une augmentation de la perméabilité de la membrane plasmique aux ions  $\text{Ca}^{2+}$  ou une libération de  $\text{Ca}^{2+}$  à partir des réserves intracellulaires (figure 1.1).

L'entrée du calcium dans le compartiment cytoplasmique s'effectue principalement par des canaux calciques qui peuvent être ouverts suite à :

- la fixation d'un ligand (récepteurs canaux);
- une dépolarisation (voltage-dépendants);
- un couplage pharmacologique (récepteurs couplés à une protéine  $G_q$ ).

L'ouverture de ces canaux calciques entraîne une augmentation de la concentration cytosolique en  $\text{Ca}^{2+}$  (de  $10^{-7}$  à  $10^{-5}$  M). Le calcium ainsi mobilisé possède un rôle de second messager modulant directement ou indirectement l'activité de protéines intracellulaires. Il en résulte des effets physiologiques tels que contraction musculaire, sécrétion, exocytose, etc.

Cinq classes de canaux calciques voltage-dépendants sont actuellement décrites. Cette classification est basée sur le type de courant calcique (L, P/Q, N, R ou T) et sur la nature de la sous-unité  $\alpha_1$  (ex. : Cav1 pour les courants

de type L) formant le pore d'entrée du calcium. Comme l'ensemble des canaux, les canaux calciques peuvent se présenter sous trois états : fermé, ouvert (conducteur) et ouvert inactivé (non conducteur) (figure 1.2).

## Canaux calciques et muscle cardiaque

Le muscle cardiaque se caractérise par :

- des **contractions rythmiques** intrinsèques générées dans le nœud sinusal;
- **la durée de son potentiel d'action** avec un influx de calcium durant la phase de plateau (figure 1.3).

Ce sont essentiellement les canaux calciques de classe L qui sont présents au niveau cardiaque, aussi bien dans les cellules contractiles que dans les cellules de conduction du potentiel d'action. Des canaux calciques de classe T sont également présents dans le nœud sinusal et contribuent à l'activité pacemaker.

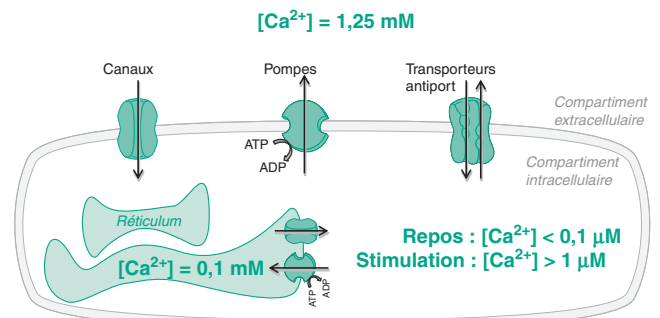


Figure 1.1  
Homéostasie calcique

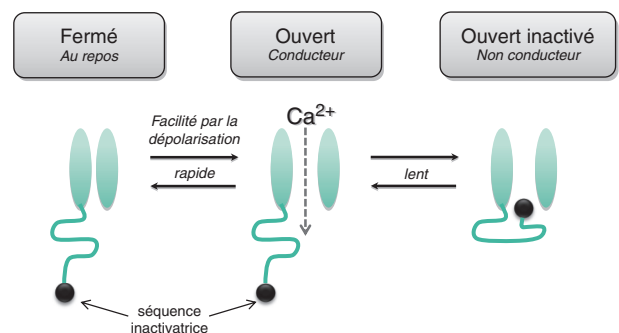


Figure 1.2  
Activation des canaux calciques dépendant du voltage

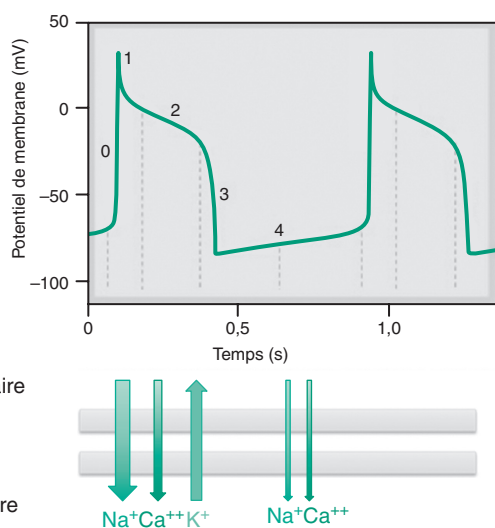


Figure 1.3

### Potentiel d'action cardiaque

Phase 0 : dépolarisation rapide (entrée de  $\text{Na}^+$  dans la cellule); phase 1 : repolarisation partielle; phase 2 : plateau (entrée de  $\text{Ca}^{2+}$ ); phase 3 : repolarisation (sortie de  $\text{K}^+$ ); phase 4 : dépolarisation diastolique lente = courant pacemaker (entrée de  $\text{Na}^+$  et  $\text{Ca}^{2+}$ ).

## Canaux calciques et muscle lisse vasculaire

Comme dans le muscle cardiaque, on retrouve des canaux calciques de classes L (prépondérants) et T. L'augmentation du  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulaire contribue alors à l'augmentation du tonus vasculaire.



### À noter

Les canaux calciques au niveau cardiaque sont essentiellement à l'état ouvert alors que ceux au niveau vasculaire sont principalement à l'état ouvert inactivé non conducteur.

## Mode d'action/Propriétés pharmacologiques

Les inhibiteurs de flux calcique **bloquent les canaux calciques de la classe L** avec comme cible principale les canaux  $\text{Ca}_v1.2$ . En limitant l'entrée de calcium dans les cellules, les inhibiteurs calciques ont plusieurs effets.

- Effets vasculaires : **vasodilatation** générale, à prédominance coronaire ou cérébrale pour certains inhibiteurs.
- Effets cardiaques :
  - au niveau du tissu nodal : effet **chronotrope négatif** suite à un ralentissement de la dépolarisation diastolique

lente (réduction de l'automatisme, phase 4) et à une augmentation de la durée du potentiel d'action (phase 2);

- au niveau du myocarde : possibilité d'un effet **inotrope négatif**.

- Effets sur les fibres lisses non vasculaires : relaxation aux niveaux bronchique, gastro-intestinal et utérin.

- Effets neurologiques : diminution de l'excitabilité.

Ainsi, les inhibiteurs de flux calcique diminuent les résistances vasculaires périphériques et la consommation en oxygène du myocarde.

Chaque inhibiteur calcique a, en fonction de son affinité pour certains canaux calciques et pour certains tissus, un effet prédominant auquel correspond une indication thérapeutique préférentielle :

- les **dihydropyridines (DHP)**, désignées par une DCI comprenant le suffixe « dipine » comme la nifédipine, présentent un **tropisme vasculaire** prépondérant car elles se fixent préférentiellement sur les canaux à l'état **inactivé**. Il en résulte un effet vasodilatateur artériel très puissant, supérieur à celui des autres inhibiteurs calciques. Ils n'ont qu'une action peu marquée sur le myocarde et aucune sur le tissu de conduction. Leurs effets s'expriment donc principalement par une baisse de la pression artérielle. L'action vasodilatatrice s'accompagne d'un puissant effet préventif et curatif des spasmes artériels. Cette propriété est mise à profit dans les maladies liées au spasme des artères coronaires, cérébrales, interdigitales...

- les autres inhibiteurs de flux calcique, appartenant au groupe des **benzothiazépines** pour le diltiazem et aux **phénylalkylamines** pour le vérapamil, se fixent préférentiellement sur les canaux à l'état **ouvert**. Ainsi ces deux molécules possèdent un **tropisme mixte**, à la fois vasculaire et myocardique. Toutefois, le vérapamil déprime davantage les fonctions chronotrope, dromotrope et inotrope du myocarde que le diltiazem.

## Pharmacocinétique

La pharmacocinétique des inhibiteurs calciques présente des caractéristiques communes (tableau 1.5) :

- résorption digestive importante et rapide;
- pic plasmatique précoce (environ 1 à 2 heures);
- forte fixation protéique (en moyenne 90 %);
- volume de distribution et clairance corporelle élevés;
- métabolisme hépatique (impliquant le cytochrome  $\text{P}_{450}$ ) sans induction ou inhibition des enzymes hépatiques et entraînant pour les DHP la formation de métabolites inactifs à élimination rénale. Pour le vérapamil et le diltiazem, leur métabolisme hépatique conduit à

la formation de nombreux métabolites actifs dont les principaux sont respectivement le norvérapamil et le N-déméthyl-diltiazem;

- biodisponibilité faible (10 à 20 %) en raison d'un effet de premier passage hépatique important (sauf pour l'amlodipine);
- élimination essentiellement rénale (70 %) et biliaire (20 à 25 %) à l'exception de diltiazem, lacidipine et nitrendipine, éliminés principalement par voie biliaire.

Les inhibiteurs calciques présentent des demi-vies variables. L'amlodipine est la molécule qui se caractérise par la plus longue demi-vie (35 à 50 heures) permettant une administration en une seule prise par jour. Au contraire, diltiazem et vérapamil ont des demi-vies courtes (4 à 8 heures), de même que la nifédipine et la nicardipine (2 à 4 heures). Pour pallier cet inconvénient et permettre leur administration en une seule prise par jour, des formes galéniques à libération prolongée ont été développées.

Les concentrations plasmatiques chez le sujet âgé et l'insuffisant hépatique sont en moyenne plus élevées, à doses égales. Chez l'insuffisant rénal, une réduction de la posologie ne s'imposera qu'en fonction de la réponse clinique.



### À savoir

Le vérapamil (et d'autres antagonistes calciques) bloque la pompe d'efflux glycoprotéine P170 (P-gp) responsable du transport de nombreux médicaments (notamment les anticancéreux) vers l'extérieur des cellules. Une augmentation de l'expression de la P-gp est à l'origine d'une résistance à la chimiothérapie. Il a été montré *in vitro* que le vérapamil entraîne une disparition partielle de cette résistance, mais cette propriété n'est pas utilisée en thérapeutique.

## Indications

### Hypertension artérielle

Les inhibiteurs calciques présentent une efficacité comparable à celle des autres antihypertenseurs (50 à 60 % de répondeurs en monothérapie). Par ailleurs, le traitement de l'hypertension artérielle (HTA) avec des inhibiteurs calciques serait associé à une réduction du risque d'accidents vasculaires cérébraux (AVC).

### Angor et insuffisance coronarienne

- Angor stable ou angor d'effort en seconde intention après les bêtabloquants.
- Angor spontané avec spasme suspecté (type Prinzmetal) du fait de leur effet antispastique.
- En post-infarctus, en l'absence d'insuffisance cardiaque et si contre-indication aux bêtabloquants (vérapamil uniquement).

### Arythmie

Prévention et traitement (forme injectable) des tachycardies jonctionnelles, paroxystiques supraventriculaires par le vérapamil et le diltiazem (antiarythmiques de classe IV de la classification de Vaughan Williams).

### Syndrome de Raynaud

Les inhibiteurs calciques font partie des médicaments de première intention pour le traitement de ce syndrome, en parallèle des mesures préventives non pharmacologiques.

### Cas particuliers

- La nimodipine (NIMOTOP<sup>®</sup>, réservée à l'usage hospitalier) a été développée pour réduire le spasme associé aux hémorragies méningées. Elle aurait une affinité particulière pour les vaisseaux cérébraux.
- La nifédipine et la nitrendipine sont utilisées hors AMM comme tocolytique pour prévenir l'accouchement prématuré en alternative des agonistes  $\beta_2$ -adrénergiques.
- Le ziconotide (PRIALT<sup>®</sup>), administré par voie intrarachidienne, bloque des canaux calciques de type N, entraînant un effet antalgique (médicament orphelin pour la prise en charge de douleurs chroniques et rebelles de l'adulte).

### Effets indésirables

- **Hypotension** artérielle (par excès d'efficacité).
- **Tachycardie** ou **bradycardie**.
  - **tachycardie avec les DHP**. Les DHP induisent une stimulation sympathique réflexe tachycardisante, surtout pour les molécules à action courte et brutale comme la nifédipine. Le développement de formes à libération prolongée associées à une « cinétique d'action amortie » permet d'éviter les effets néfastes des variations brutales de concentration plasmatique;
  - **bradycardie avec vérapamil et diltiazem**. Bradycardie sinusale, bloc sinoauriculaire, bloc auriculoventriculaire.

- **Décompensation cardiaque** chez l'insuffisant cardiaque par effet inotrope négatif (surtout en cas d'association avec les bêtabloquants).
- Risque d'infarctus du myocarde, de douleur thoracique (nifédipine, nicardipine).
- **Œdèmes** des membres inférieurs : survient chez 10 à 20 % des patients au bout de quelques semaines de traitement.
- **Flush**, bouffées de chaleur, céphalées, vertiges, asthénie par effet vasodilatateur.
- **Troubles digestifs** : constipation par effet relaxant intestinal.
- Prurit, érythème, photosensibilisation.
- Hypertrophie des gencives.
- Gynécomastie.
- Troubles de l'humeur, somnolence, troubles de l'odorat et du goût.
- Crampes musculaires.

## Précautions d'emploi et contre-indications

---

### Précautions d'emploi

- Bloc auriculoventriculaire (BAV) de 1<sup>er</sup> degré.
- Dysfonction sinusale pour les inhibiteurs calciques induisant une bradycardie.

### Contre-indications

- BAV de 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> degrés.
- Insuffisance cardiaque, dysfonction systolique du ventricule gauche.
- Hypotension artérielle (systolique < 90 mmHg) ou bradycardie sévère (< 40 battements/minute).
- Valvulopathies (pour certaines DHP).

## Grossesse et allaitement

---

### Grossesse

Il n'existe aucune indication officielle des inhibiteurs calciques chez la femme enceinte, sauf la nicardipine injectable, indiquée en cas de prééclampsie. En pratique, les données cliniques sont rassurantes et les inhibiteurs calciques sont utilisés dans l'hypertension artérielle gravidique ou à but tocolytique.

## Allaitement

Certains inhibiteurs calciques (ex. : vérapamil) autorisent l'allaitement avec des précautions d'emploi.

## Interactions médicamenteuses

---

### Associations contre-indiquées

- **Dantrolène** (Dantrium<sup>®</sup>) : risque de fibrillation ventriculaire (contre-indication).
- **Aliskiren** (Rasilez<sup>®</sup>) : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques d'aliskiren et de ses effets indésirables (contre-indication avec vérapamil).
- **Dérivés de l'ergot de seigle** : risque d'ergotisme (contre-indication avec diltiazem).

### Associations déconseillées

- **Bêtabloquants bradycardisants** : risque de survenue de troubles de la conduction en cas d'association du diltiazem ou du vérapamil avec un bêtabloquant bradycardisant (dénué d'activité sympathomimétique intrinsèque).
- **Antiarythmiques de classes I et III (disopyramide, sotalol, amiodarone...), dérivés nitrés, digitaliques** : risques de troubles du rythme.
- **Colchicine et vérapamil** : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de colchicine et de ses effets indésirables.
- **Ciclosporine** : risque de majoration du risque de gingivopathie.

## Stratégies thérapeutiques

---

### Place des inhibiteurs calciques dans la prise en charge de l'hypertension artérielle

Certains contextes physiopathologiques sont plus favorables à l'utilisation des inhibiteurs calciques pour traiter une HTA en première intention :

- hypertrophie ventriculaire gauche (uniquement les DHP) ;
- athérome (carotidien) ;
- angor ;
- artériopathie périphérique ;

- fibrillation auriculaire permanente, tachycardie supraventriculaire (uniquement les non-DHP);
- antécédent d'AVC;
- syndrome métabolique;
- sujet d'origine africaine;
- sujet âgé (si HTA systolique isolée);
- grossesse (la nicardipine injectable est utilisable en cas de prééclampsie utilisation hors AMM pour et la nifédipine).

## Place des inhibiteurs calciques dans la prise en charge de l'insuffisance coronarienne

Les inhibiteurs calciques à libération prolongée sont utilisés en seconde intention en traitement de fond de l'angor stable en cas de contre-indication ou d'inefficacité des bêtabloquants.

## Place des inhibiteurs calciques dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque

Les inhibiteurs calciques ne sont en général pas recommandés pour le traitement de l'insuffisance cardiaque due à une dysfonction systolique, en particulier les inhibiteurs calciques de type diltiazem et vérapamil. Cependant, félodipine et amlodipine peuvent être utilisées lorsqu'il existe une ischémie myocardique ou une pression artérielle trop élevée. Dans les autres cas, ils n'apportent pas de bénéfice.

## Place des inhibiteurs calciques dans la prise en charge des troubles du rythme

Le vérapamil et le diltiazem, ciblant le nœud sinusal et la jonction auriculoventriculaire, sont les seuls inhibiteurs calciques indiqués dans les troubles du rythme. Leurs indications sont donc essentiellement la tachycardie paroxystique supraventriculaire, le traitement des tachycardies jonctionnelles (maladie de Bouveret), le ralentissement de la fréquence ventriculaire au cours de la fibrillation auriculaire et la réduction des arythmies ventriculaires. Le vérapamil étant plus inotrope négatif, le diltiazem (ou même

l'amiodarone) est préféré en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche.



### À noter

Le choix d'un inhibiteur calcique peut se faire selon l'effet recherché sur la fréquence cardiaque :

- **tachycardie** → HTA seulement : nifédipine LP, nicardipine LP, nitrendipine;
- **neutre** → HTA et angor : amlodipine, félodipine, isradipine;
- **bradycardie** → HTA, angor et troubles du rythme : diltiazem, vérapamil.

## Quelques particularités : les inhibiteurs calciques injectables

La nicardipine est utile pour abaisser les chiffres tensionnels en urgence lors de poussées hypertensives sévères/malignes (y compris en cas de prééclampsie).

Le diltiazem injectable a une indication de prévention des accidents ischémiques au décours des anesthésies générales chez les coronariens. Ce médicament peut donc être utilisé en prévention d'éventuels accidents ischémiques myocardiques lors de chirurgie.

## Modalités pratiques et conseils au patient

### Traitement de l'hypertension artérielle chez le sujet âgé

Les recommandations donnent aux inhibiteurs calciques une place privilégiée dans l'HTA du sujet âgé (risque d'AVC), en particulier dans l'HTA systolique et les pathologies vasculaires périphériques.

### Prescription d'un inhibiteur calcique chez le diabétique

Cette classe thérapeutique présente un intérêt chez les diabétiques comme chez tous les patients à risque coronarien élevé.

**Tableau 1.6. Associations fixes d'inhibiteurs calciques**

DCI	Amlodipine	Félodipine	Lercanidipine	Nifédipine	Vérapamil
+ IEC	+ perindopril Coveram <sup>®</sup> + G		+ enalapril Lercapress <sup>®</sup> Zanextra <sup>®</sup>		+ trandolapril Tarka <sup>®</sup>
+ sartan	+ olméstartan Axeler <sup>®</sup> Sevikar <sup>®</sup> + valsartan Exforge <sup>®</sup> + telmisartan Twyinsta <sup>®</sup>				
+ bêtabloquant		+ métoprolol Logimax <sup>®</sup>		+ atenolol Beta-Adalate <sup>®</sup> Tenordate <sup>®</sup>	
+ hydrochloro thiazide	+ valsartan + HCTZ Exforge HCTZ <sup>®</sup>				
+ statine	+ atorvastatine Caduet <sup>®</sup>				

HCTZ : hydrochlorothiazide; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

## Que faire en cas de non-contrôle de la pression artérielle sous inhibiteur calcique ?

D'autres classes pharmacologiques peuvent être associées comme les bêtabloquants avec ASI, les IEC, les diurétiques... Des associations fixes sont commercialisées (tableau 1.6). Ces associations sont toutefois à surveiller.

## Mesures hygiénodietétiques

La prise en charge de l'hypertension ou de l'insuffisance coronarienne est indissociable d'une bonne observance des recommandations hygiénodietétiques :

- réduction de la consommation de sel et d'alcool;
- arrêt du tabagisme;
- régime hypocalorique en cas de surpoids;

- limitation des graisses saturées (viandes rouges, beurre, crème, etc.) au profit des poly-insaturées (huile d'olive, huile de colza, poisson, etc.);
- augmentation de la consommation de fruits et légumes;
- lutte contre la sédentarité : avoir une activité physique régulière (30 minutes de marche rapide par jour).

## Pour en savoir plus

- Elliott WJ, Ram CV. Calcium channel blockers. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13 : 687–9.
- ESC. Guidelines on the management of stable coronary artery disease. *European Heart Journal*; 2013.
- ESH/ESC. Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* 2013; 34 : 2159–219.
- Mason RP. Pleiotropic effects of calcium channel blockers. *Curr Hypertens Rep* 2012; 14 : 293–303.
- Société française d'hypertension artérielle. Recommandations pour la prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. janvier 2013, téléchargeable sur le site Internet. [www.sfhta.eu](http://www.sfhta.eu).

## ENTRAÎNEMENT Inhibiteurs calciques

### QCM 1

Quelles sont les propositions exactes ?

- A** Les inhibiteurs de flux calcique bloquent le site récepteur des canaux calciques, empêchant ainsi la fixation de l'agoniste sur son récepteur et l'ouverture du canal.
- B** Tous les inhibiteurs de flux calcique agissent essentiellement aux niveaux vasculaire et cardiaque.
- C** Les inhibiteurs de flux calcique à tropisme mixte sont ainsi appelés car ils agissent au niveau des cellules musculaires lisses des vaisseaux, et d'autres organes tels que les intestins et les bronches.
- D** Les céphalées sont des effets secondaires à l'utilisation des inhibiteurs calciques.

**E** Les inhibiteurs de flux calcique peuvent entraîner des œdèmes des membres inférieurs nécessitant une association systématique avec les diurétiques.

### QCM 2

Dans quelles situations les inhibiteurs calciques ont-ils une AMM ?

- A** HTA.
- B** Insuffisance cardiaque.
- C** Angor instable.
- D** Troubles du rythme.
- E** Prééclampsie.



Pour continuer à vous entraîner en ligne.



Pour accéder au tableau 1.5, « Principaux inhibiteurs calciques ».



## Diurétiques

Les diurétiques sont des médicaments relativement anciens mais encore très utilisés aujourd'hui, dans des affections cardiovasculaires comme l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque ou certains œdèmes. Il existe plusieurs classes de diurétiques présentant des propriétés différentes et indiqués plus spécifiquement dans certaines pathologies, mais ils ont tous en commun de bloquer des transporteurs rénaux impliqués dans la réabsorption du sodium. Généralement, le recours à un diurétique se fait en association avec d'autres médicaments, au sein de stratégies thérapeutiques bien définies.

### Mode d'action/Propriétés pharmacologiques

Les diurétiques sont des médicaments qui augmentent l'élimination urinaire du sodium en agissant à différents niveaux de la surface luminale des cellules du tubule rénal. Cet effet a pour conséquence la diminution de la volémie et de la surcharge sodique de l'organisme. Cette propriété est mise à profit dans le traitement de l'hypertension artérielle, de l'insuffisance cardiaque et de certains états œdémateux. Il faut cependant reconnaître qu'aujourd'hui encore, le mécanisme précis des diurétiques n'est pas entièrement élucidé. Une baisse des résistances vasculaires périphériques pourrait expliquer leurs effets sur le long terme.

On distingue trois catégories principales de diurétiques en fonction de leur site d'action au niveau des tubules rénaux (tableau 1.7).

L'inhibition du transport du NaCl par les **diurétiques de l'anse (3)**, figure 1.4) provoque une augmentation associée de l'excrétion de  $Mg^{2+}$  et de  $Ca^{2+}$ . Cette action est mise

à profit dans le traitement aigu des hypercalcémies. Les **diurétiques thiazidiques (5)** possèdent l'effet inverse et diminuent l'excrétion urinaire de calcium. Les diurétiques de l'**anse et thiazidiques** sont des dérivés sulfamidés qui vont bloquer spécifiquement les cotransporteurs membranaires.

Les **diurétiques distaux (6)** comprennent deux sous-types : les antialdostérones (spironolactone) et les pseudo-antialdostérones (amiloride) :

- les **antialdostérones** sont des **stéroïdes de synthèse** dont la liposolubilité facilite le passage transmembranaire et donc la diffusion dans le compartiment intracellulaire. Ils bloquent directement la fixation de l'aldostérone sur ses récepteurs intracellulaires. Il en résulte une diminution de l'expression du médiateur responsable de l'activation des canaux sodiques et de l'augmentation de l'expression de la pompe  $Na^+/K^+$  ATPase (**6**);
- les **pseudo-antialdostérones** inhibent directement les canaux sodiques (**6**). L'amplitude de l'effet natriurétique des antialdostérones dépend du niveau de sécrétion d'aldostérone par la corticosurrénale. Dans tous les cas, l'amplitude de l'effet natriurétique des diurétiques distaux est inférieure à celle obtenue avec les diurétiques thiazidiques et de l'anse de Henlé.



#### À noter

L'**éplérénone (INSPIRA®)** est un autre antagoniste des récepteurs de l'aldostérone, mais n'est pas utilisé pour ses propriétés diurétiques. Son indication est la réduction de la morbidité cardiovasculaire chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque de la classe NYHA II (chronique) en complément du traitement optimal standard.

**Tableau 1.7. Action des diurétiques au niveau des tubules rénaux**

Diurétiques	Exemples	Site d'action	Mécanisme	Durée d'action
de l'anse	Furosémide (Lasilix®)	Branche ascendante de l'anse de Henlé	Inhibition du cotransporteur $Na^+/K^+/2Cl^-$	Courte (quelques heures)
thiazidiques et apparentés	Hydrochlorothiazide (HCTZ) (Esidrex®)	Tube contourné distal	Inhibition du cotransporteur $Na^+/Cl^-$	Modérée à longue (de 6 à plus de 70 h)
distaux (épargneurs potassiques)	Spironolactone (Aldactone®)	Tube contourné distal et surtout tube collecteur	Antagonistes compétitifs de l'aldostérone ou apparentés	Longue (24 à 48 h)



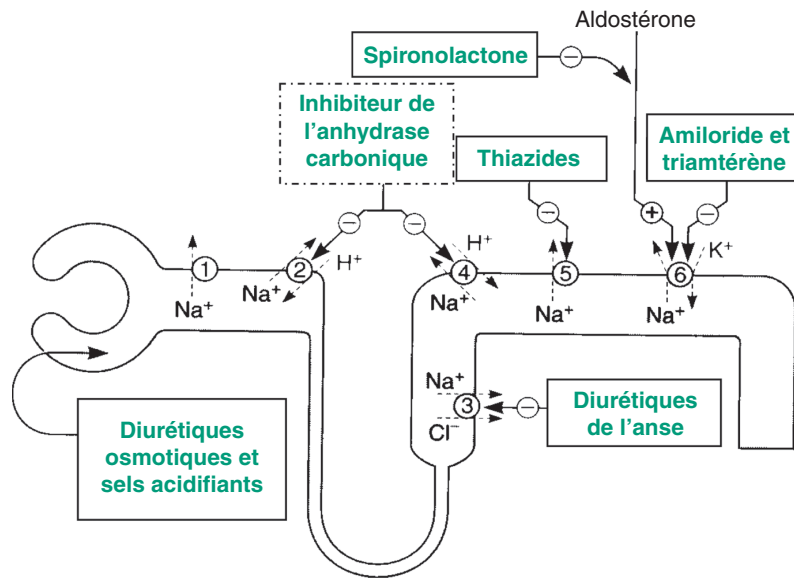


Figure 1.4

## Mode d'action des diurétiques

Il existe d'autres classes de diurétiques, d'indications particulières comme les diurétiques **osmotiques** (mannitol), ou les **inhibiteurs de l'anhydrase carbonique** (acétozolamide DIAMOX®) qui empêchent la réabsorption des bicarbonates.



## À savoir

Le potassium présent dans les urines est essentiellement sécrété dans le filtrat au niveau du tube collecteur grâce à la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase. Cette même pompe, en augmentant le gradient de concentration du sodium, favorise l'entrée de sodium dans la cellule au niveau de la lumière du tube collecteur par les canaux sodiques. La différence de potentiel transmembranaire résultant favorise l'excrétion du potassium dans le filtrat. Ainsi, lorsque le filtrat est concentré en sodium au niveau des tubes collecteurs (ce qui est le cas avec les diurétiques thiazidiques ou les diurétiques de l'anse), les pertes en potassium au niveau du tube collecteur vont être augmentées. À l'inverse, lorsque la réabsorption de sodium dans le tube collecteur est diminuée (ce qui est le cas avec les diurétiques de type amiloride, triamterène ou antialdostérone), la perte de potassium au niveau du tube collecteur va être diminuée.



## Remarque

Les xanthines (théobromine, caféine, théophylline) sont aussi des diurétiques faibles. De même, l'eau en grande quantité augmente la diurèse (la quantité excrétée est supérieure à la quantité ingérée).

En résumé, les diurétiques **produisent** :

- hypernatriurie;
- hyperchlorurie;
- hypo- ou hyperkaliurie;
- hypo- ou hypercalciurie;
- acidification urinaire (par augmentation de l'élimination d' $\text{H}^+$ );
- hypo-uricosurie (si le traitement est prolongé);
- perte en magnésium (surveiller particulièrement le sujet âgé);
- et dans le sang, une hypo- ou une hyperkaliémie.

## Comparatif

- Les diurétiques de l'anse sont ceux qui peuvent induire la plus grande élimination sodée.
- Les diurétiques de l'anse et les thiazidiques augmentent l'élimination de potassium, d'où risque d'hypokaliémie.
- Les diurétiques distaux, à l'inverse, diminuent l'élimination de potassium d'où risque d'hyperkaliémie.
- Les excrétions de calcium sont augmentées par les diurétiques de l'anse et diminuées par les thiazidiques.

## Pharmacocinétique (tableau 1.8)

### Diurétiques de l'anse

Leur **action est rapide** (<5 min par voie IV; 30 à 60 minutes *per os*), mais de **durée brève** (2 à 3 heures par voie IV; 6 à 8 heures *per os*). Ils se lient fortement aux protéines plasmatiques. Non métabolisés par le foie, les diurétiques de l'anse sont rapidement éliminés sous forme active dans les urines atteignant leur lieu d'action sur le versant luminal du tubule. Ainsi l'importance de la natriurèse est plus étroitement corrélée à l'excrétion urinaire du diurétique qu'à sa concentration plasmatique. L'excrétion urinaire est dépendante du pH urinaire, ce qui peut expliquer les différences de durée d'action.

Les plus courants :

- **furosémide** : en comparaison aux thiazidiques, le furosémide exerce un effet puissant, rapide, mais de courte durée. La concentration plasmatique maximale est obtenue au bout de 60 minutes après une prise orale. La biodisponibilité *per os* est de 50 à 65 %. L'élimination est en grande partie urinaire et parfois biliaire. En cas d'insuffisance rénale, l'élimination biliaire devient prépondérante. Il faut noter que la demi-vie du furosémide est prolongée chez les nouveau-nés et chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque;
- **bumétanide** : la concentration plasmatique maximale est obtenue à la trentième minute. L'élimination est essentiellement rénale. Sa biodisponibilité *per os* est de 95 %.

### Diurétiques thiazidiques

Ce sont les caractéristiques pharmacocinétiques qui vont permettre de distinguer les diurétiques thiazidiques entre eux. La caractéristique commune des thiazidiques est d'avoir une durée d'action très supérieure à celle des diurétiques de l'anse. La résorption digestive est rapide et totale. La biodisponibilité varie selon la liposolubilité (60 à 80 % pour l'hydrochlorothiazide [HCTZ], 93 % pour l'indapamide). La liaison aux protéines plasmatiques varie de 40 à plus de 90 %, ceci pouvant avoir pour effet de prolonger la durée d'action. Le délai d'action est en moyenne supérieur à celui des diurétiques de l'anse (2 à 4 heures). Ils peuvent être métabolisés par voie hépatique et sont principalement éliminés par voie urinaire, en majeure partie sous forme inchangée. Ils passent la barrière fœtoplacentaire ainsi que dans le lait maternel.

Les plus courants :

- la concentration plasmatique maximale de l'**HCTZ** est obtenue entre 1,5 et 5 heures, celle de l'**indapamide** en 1 à 2 heures, celle de la **ciclétanine** en 30 à 45 minutes;
- leur durée d'action est variable, entre 6 et 70 heures selon les produits. La variabilité de la durée d'action dépend de différences dans la distribution, liées à la lipophilie des produits, et dans la vitesse d'élimination. La demi-vie est très variable d'un sujet à l'autre (6 à 25 heures pour l'HCTZ, 14 à 24 heures pour l'indapamide, 6 à 8 heures pour la ciclétanine) et en ce qui concerne l'HCTZ, elle augmente chez les insuffisants rénaux et cardiaques et chez le sujet âgé. Cette élimination est principalement rénale (90 %), mais elle passe également par la voie biliaire, majoritairement sous forme inchangée (sauf ciclétanine). L'indapamide étant fortement lié à l'anhydrase carbonique des hématies, sa longue durée d'action est due à un stockage à ce niveau.

### Diurétiques distaux

La forte liposolubilité des antialdostérones leur permet la diffusion intracellulaire nécessaire à leurs mécanismes d'action pharmacologiques (liaison sur un récepteur nucléaire). Leur cinétique est longue (durée d'action = 2 à 3 jours). La résorption digestive est bonne, totale pour le canrénate de K, mais lente pour l'amiloride et le triamterène. Ils sont fortement liés aux protéines plasmatiques. Ils passent la barrière foetoplacentaire ainsi que dans le lait maternel.

Les plus courants :

- **spironolactone** : son effet maximal est obtenu au bout de 24 heures. Il est rapidement métabolisé et éliminé par les voies urinaire et fécale;
- **triamterène** : il est métabolisé par le foie mais l'excrétion rénale est une voie majeure d'élimination pour la forme active et les métabolites;
- **amiloride** : son effet maximal est obtenu entre la sixième et la dixième heure. Sa durée d'action est de près de 24 heures et il est excrété sous forme inchangée dans l'urine;
- **canrénate de K** : administré par voie veineuse, son délai d'action est court (2 minutes). La voie d'élimination principale est urinaire.

En résumé, l'action des diurétiques est :

- progressive, après un temps de latence;
- modérée (< 5 % du flux tubulaire);
- prolongée, après arrêt du traitement;
- non dose dépendante;
- limitée par la diminution de la charge sodée, et la chute du débit de filtration glomérulaire.

## Indications

### Diurétiques de l'anse

- Insuffisance cardiaque chronique.
- États œdémateux (d'origine hépatique, cardiaque ou rénale).
- Hypertension artérielle chez l'insuffisant rénal ou en cas de contre-indication aux diurétiques thiazidiques pour les formes rapides de furosémide et pirétanide à forte dose.
- Hypertension artérielle pour la forme retard et injectable du furosémide et pirétanide.
- Œdème aigu du poumon (forme injectable).
- Encéphalopathie hypertensive.
- Hypercalcémie (hors AMM).
- Insuffisance rénale aiguë et chronique pour bumétanide, furosémide injectable.

### Diurétiques thiazidiques

- Hypertension artérielle.
- États œdémateux (d'origine hépatique, cardiaque ou rénale).
- Insuffisance cardiaque (en seconde intention).

### Diurétiques distaux

- Hypertension artérielle (seconde intention).
- Insuffisance cardiaque (réduction de la morbidité).
- États œdémateux (d'origine hépatique ou cardiaque).
- Hyperaldostéronisme pour la spironolactone.
- Prophylaxie et traitement adjuvant des troubles électrolytiques et de l'hypokaliémie, intoxication digitale pour le canréonate.
- Myasthénie (maintien du capital potassique) pour la spironolactone.

Les **diurétiques distaux** sont rarement utilisés seuls, mais surtout en **association** avec les **thiazidiques** (associations fixes commercialisées, [tableau 1.8](#)).

Les diurétiques de l'anse peuvent être associés avec les antialdostérones dans l'insuffisance cardiaque, de même qu'avec les thiazidiques (dans les cas graves).

## Effets indésirables

### Communs à tous les diurétiques

- Déplétion sodée excessive avec **hyponatrémie** et **déshydratation**, surtout en cas de traitement par les diurétiques

de l'anse associé à un régime désodé trop strict → troubles de la vigilance et signes cutanés de déshydratation.

- **Hypovolémie** et **insuffisance rénale** fonctionnelle (diminution de la filtration glomérulaire).
- **Hypotension orthostatique**, vertiges et sensation de faiblesse chez le sujet âgé.
- **Hyperuricémie** par augmentation de la réabsorption proximale et diminution de la sécrétion tubulaire d'acide urique → crise de goutte.

### Spécifiques aux diurétiques de l'anse

- **Hypokaliémie** : l'inhibition de la réabsorption de sodium au niveau de l'anse de Henlé augmente de façon considérable la quantité de sodium arrivant dans le tube contourné distal et stimule sa réabsorption à ce niveau en l'échange d'une excrétion de potassium et d'ions H<sup>+</sup>. Ces diurétiques exposent ainsi à l'**alcalose métabolique hypokaliémique**. Lorsque l'hypokaliémie est importante, elle expose à des troubles graves du rythme cardiaque.
- **Hypomagnésémie**.
- **Ototoxicité** proportionnelle à la dose administrée et habituellement (mais pas toujours) réversible.
- **Réactions d'hypersensibilité** (néphropathie interstitielle aiguë allergique). Ce sont des dérivés sulfamidés exposant au risque allergique chez les patients sensibilisés à d'autres sulfamides (diurétiques thiazidiques, antibiotiques, hypoglycémisants).

### Spécifiques aux diurétiques thiazidiques

- **Hypokaliémie** et alcalose métabolique.
- **Hypomagnésémie**.
- **Hypercalcémie** par augmentation de la réabsorption tubulaire.
- **Hyperglycémie** (diminution de la libération d'insuline par les îlots de Langerhans du pancréas et/ou réduction de l'utilisation périphérique du glucose). Une hyperglycémie et une glycosurie peuvent ainsi survenir chez les patients prédisposés diabétiques ou prédiabétiques.
- **Anomalies du profil lipidique** (augmentation cholestérol total, triglycérides, LDL-cholestérol, diminution HDL-cholestérol).
- **Réactions immunoallergiques** (exanthèmes cutanés, anémie hémolytique, thrombocytopenie, pancréatite aiguë, ictère cholestatique), croisées avec les autres médicaments sulfamidés.
- **Impuissance** (rare).

## Spécifiques aux diurétiques distaux

- Comme ils inhibent les systèmes de sécrétion des ions  $K^+$  et  $H^+$ , utilisés seuls, ils exposent ainsi à **l'acidose métabolique hyperkaliémique**, surtout en cas d'insuffisance rénale qui représente une contre-indication à leur emploi.
- Utilisés en association avec les diurétiques thiazidiques, les effets sur la sécrétion potassique se neutralisent. Cependant, en raison des variations de biodisponibilité des composants de certaines formes à dosage fixe, les effets indésirables liés aux thiazides peuvent prédominer.
- Les antialdostérones étant des stéroïdes de synthèse, ils peuvent induire des troubles endocriniens : **gynécomastie, impuissance**.

## Contre-indications

- hypovolémie et déshydratation (diurétique de l'anse);
- goutte (hyperuricémie induite par les diurétiques);
- obstacle sur les voies urinaires (diurétique de l'anse);
- encéphalopathies hépatiques;
- insuffisance rénale sévère (sauf furosémide);
- troubles hydroélectriques non corrigés;
- intolérance aux sulfamides.

## Grossesse et allaitement

### Grossesse

Les diurétiques sont contre-indiqués pendant la grossesse, pour éviter l'hypovolémie. Cependant l'HCTZ peut être indiqué dans les œdèmes d'origine cardiaque, hépatique et rénale survenant chez la femme enceinte.

### Allaitement

Éviter l'administration des diurétiques (l'HCTZ par exemple est retrouvé dans le lait maternel).

## Interactions médicamenteuses

### Interactions communes à tous les diurétiques

- Réduction de l'effet diurétique avec les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens).

- Inhibition de l'excrétion du lithium (compétition avec la réabsorption du sodium au niveau du tube contourné distal).

## Diurétiques de l'anse

- Ototoxicité en cas d'utilisation de fortes doses associées à d'autres substances ototoxiques (aminosides par exemple).
- Augmentation du risque de néphrotoxicité avec certaines céphalosporines.
- Potentialisation du risque de torsades de pointes avec les médicaments augmentant l'espace QT tels que macrolides, neuroleptiques, antidépresseurs tricycliques, amiodarone, sotalol, autres médicaments hypokaliémiants... Des précautions doivent également être prises avec les digitaliques.

## Diurétiques thiazidiques

Comme précédemment, des précautions doivent être prises avec :

- les digitaliques;
- les hypokaliémiants;
- les produits de contraste iodés en raison du risque d'insuffisance rénale;
- les IEC en cas d'insuffisance rénale.

## Diurétiques hyperkaliémiants

Contre-indiqués avec le potassium, les sels désodés au potassium, et d'autres diurétiques hyperkaliémiants. Leur utilisation est déconseillée avec les IEC et le tacrolimus (Prograf®).

Ils doivent être employés avec précaution avec les diurétiques hypokaliémiants et les produits de contraste iodés.

## Associations (tableau 1.8)



Les diurétiques peuvent être utilisés seuls mais ils sont surtout prescrits en association. En effet, ils potentialisent les effets de tous les autres antihypertenseurs (liste 2013 non exhaustive).

### Diurétiques entre eux

- spironolactone + altizide Aldactazine® + G
- amiloride + furosémide Logirene®
- amiloride + HCTZ Modurectic® + G

- triamtérène + méthyclothiazide Isobar<sup>®</sup>
- triamtérène + HCTZ Prestole<sup>®</sup>

## Diurétiques thiazidiques associés aux IEC

- quinapril + HCTZ Acuilix<sup>®</sup>, Koretic<sup>®</sup> + G
- captopril + HCTZ Captea<sup>®</sup>, Ecazide<sup>®</sup> + G
- bénazépril + HCTZ Cibadrex<sup>®</sup>, Briazide<sup>®</sup> + G
- enalapril + HCTZ Co-Renitec<sup>®</sup> + G
- ramipril + HCTZ Cotriatec<sup>®</sup>
- fosinopril + HCTZ Foziretic<sup>®</sup> + G
- lisinopril + HCTZ Zestoretic<sup>®</sup>, Prinzide<sup>®</sup> + G
- périndopril + indapamide Preterax<sup>®</sup>, Bipreterax<sup>®</sup>, Preterval<sup>®</sup> + G

## Diurétiques thiazidiques associés aux antagonistes des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II

- irbésartan + HCTZ Coaprovel<sup>®</sup> + G
- valsartan + HCTZ Cotareg<sup>®</sup>, Nisisco<sup>®</sup> + G
- valsartan + amlodipine + Hctz Exforge<sup>®</sup>
- candésartan + HCTZ Hytacant<sup>®</sup>, Cokenzen<sup>®</sup> + G
- losartan + HCTZ Hyzaar<sup>®</sup>, Fortzaar<sup>®</sup> + G
- telmisartan + HCTZ Pritorplus<sup>®</sup>, Micardiplus<sup>®</sup>
- olmesartan + HCTZ Coolmetec<sup>®</sup>, Alteisduo<sup>®</sup>

## Diurétique associé à l'inhibiteur de la rénine

- aliskiren + HCTZ Rasilez HCTZ<sup>®</sup>

## Diurétiques associés aux bêtabloquants

- atenolol + chlortalidone Logroton<sup>®</sup>
- bisoprolol + HCTZ Lodoz<sup>®</sup>, Wytens<sup>®</sup> + G
- nebivolol + HCTZ Conebilox<sup>®</sup>, Temeritduo<sup>®</sup>
- métoprolol + chlortalidone Logroton<sup>®</sup>
- pindolol + clopamide Viskaldix<sup>®</sup>
- timolol + amiloride + HCTZ Moducuren<sup>®</sup>

## Diurétique associé à la réserpine

- bendrofluméthiazide + réserpine Tensionorme<sup>®</sup>

## Modalités de prescription

La prescription de diurétique (quelle que soit l'indication) nécessite une surveillance clinique et biologique particulièrement attentive et régulière :

- une déplétion sodée trop rapide (diurétique + régime désodé) pourra provoquer une hypotension orthostatique;
- une déplétion potassique (thiazidiques ou diurétiques de l'anse) se manifestera souvent par des signes peu spécifiques comme une asthénie, une fatigabilité musculaire;
- à l'inverse, une hyperkaliémie (diurétiques d'épargne potassique) augmente le risque de troubles du rythme sévères;
- les diurétiques thiazidiques augmentent la calciurie et peuvent aggraver un diabète préexistant, voire une intolérance glucidique chez des sujets non diabétiques;
- une hyperuricémie, le plus souvent asymptomatique, est fréquente (50 % des cas).

## Hypertension artérielle

- La prescription de diurétique est fréquente lorsque la pression artérielle diastolique est comprise entre 90 et 115 mmHg.
- Dans le traitement de l'HTA, les diurétiques possédant une durée d'action prolongée seront le plus souvent préférés. Il faut cependant remarquer que les spécialités sont le plus souvent surdosées. En effet, la dose efficace de diurétiques la plus faible possible est recherchée car l'effet pharmacologique n'est pas proportionnel à la dose, et les effets indésirables qui leur sont imputés (comme l'hypokaliémie majorée) tiennent en partie à l'utilisation de doses inutilement élevées. Lors d'un traitement chronique de l'HTA, ces effets peuvent entraîner l'abandon de la médication ou un autoajustement des posologies.
- Dans cette indication, tous les dérivés thiazidiques sont également efficaces à doses équivalentes. Les diurétiques de l'anse présentent l'avantage de conserver leur efficacité en cas d'altération de la fonction rénale.
- Ces deux classes de diurétiques doivent être utilisées avec précaution en présence d'une atteinte hépatique.
- En présence de troubles digestifs (diarrhées, vomissements), de fièvre et/ou de sudation importante(s), la posologie des diurétiques sera diminuée.
- Il faudra tenir compte des traitements associés, en particulier avec les AINS qui favorisent la rétention hydrosodée.

## Insuffisance cardiaque

- Les recommandations actuelles pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque sont l'administration d'une association IEC/bêtabloquant auquel on ajoutera un antialdostérone (spironolactone ou éplérénone) pour les stades III et IV de la NYHA et un diurétique en cas de rétention hydrosodée.
- Les diurétiques de l'anse (furosémide) restent le traitement de référence. Les thiazidiques peuvent être prescrits en association avec les diurétiques de l'anse en cas d'œdèmes résistants; ils nécessitent une surveillance attentive (risque de déshydratation, d'hypovolémie, d'hyponatrémie ou d'hypokaliémie). L'association de diurétiques hypokaliémiant et hyperkaliémiant permet en partie de prévenir les troubles électrolytiques.
- Les doses administrées de diurétiques doivent être faibles, et progressivement augmentées. Après disparition des signes congestifs, il convient de diminuer la posologie jusqu'à la dose minimale efficace.
- Une surveillance biologique ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , créatininémie) et clinique régulière est indispensable.

## Quelques particularités : les diurétiques injectables

- **Furosémide** (Lasilix<sup>®</sup>) en ampoules de 20 mg dans le traitement en urgence de l'encéphalopathie hypertensive (baisse maximale de 25 % de la tension initiale en 1 heure) ou de l'œdème aigu du poumon (2 à 3 ampoules en IM ou IV lente), ou Lasilix Spécial<sup>®</sup> en ampoules de 250 mg en IV lente ou perfusion continue (4 mg/min) dans l'insuffisance rénale aiguë.
- **Canrénoate de potassium** (Soludactone<sup>®</sup>) qui est un antagoniste de l'aldostérone. Utilisé en IV lente, ou en perfusion aux doses de 0,4-0,6 g dans les œdèmes cardiaques, les ascites cirrhotiques.

## Modalités pratiques et conseils au patient

### Arrêt du traitement

**Le traitement ne doit pas être interrompu brutalement.** La posologie doit être diminuée progressivement.

## Traitement de l'insuffisance cardiaque

Les diurétiques de l'anse, qui constituent le traitement historique de l'insuffisance cardiaque, sont toujours indiqués aujourd'hui, avec les IEC, les bêtabloquants et les antialdostérone.

## Traitement de l'HTA

Les diurétiques sont indiqués dans toutes les formes d'HTA, les diurétiques thiazidiques étant les plus utilisés. Dans le traitement de l'HTA, les diurétiques diminuent la morbi-mortalité cardiovasculaire, principalement en diminuant le nombre d'AVC.

## Choix d'un diurétique

Il se fait selon :

- la **maladie traitée** : devant un œdème pulmonaire on utilise les diurétiques de l'anse tandis que l'on préfère dans l'HTA un thiazidique associé à un épargneur de potassium;
- la **fonction rénale** : en cas d'insuffisance rénale, les diurétiques de l'anse conservent leurs indications, tandis que les épargneurs de potassium sont contre-indiqués;
- l'**ionogramme** et principalement la kaliémie;
- les **traitements associés** : on associe généralement à un IEC un diurétique hypokaliémiant;
- les **maladies associées** : cirrhose éthylique, goutte, lithiase rénale...

## Troubles principaux

- Troubles **volémiques** => accidents hypotensifs, asthénie.
- Troubles **hydroélectrolytiques** : hypokaliémies → troubles du rythme (diurétiques de l'anse et thiazidiques), hyperkaliémies → troubles du rythme surtout en cas d'insuffisance rénale (épargneurs de potassium), hyponatrémies de dilution (risque particulier en cas d'association à un régime désodé).
- **Hyperuricémie** → crise de goutte.

## Surveillance biologique

Elle porte essentiellement sur la kaliémie, la natrémie et la créatininémie **en début de traitement**. Une surveillance régulière de la kaliémie est préconisée pour les traitements au long cours.

## Prescription d'un diurétique chez le sujet âgé

Le traitement doit débiter par une posologie faible et la fonction rénale doit être prise en compte. Les thiazidiques sont souvent peu efficaces. Le respect absolu des contre-indications est impératif ainsi qu'une surveillance étroite. **Risque iatrogène +++** (hypotension, dyskaliémie, dysnatrémie).

## Utilisation d'un diurétique chez le diabétique

La glycémie et de la glycosurie doivent être **contrôlées régulièrement**.

## Utilisation d'un diurétique chez le sportif

Une **réaction positive** peut être induite lors de **contrôle antidopage**.

## Pour en savoir plus

ESH/ESC. Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal 2013; 34 : 2159–219.

Haute Autorité de santé. Guide du parcours de soins : Insuffisance cardiaque. février 2012, téléchargeable sur le site Internet; www.has-sante.fr.

Société française d'hypertension artérielle. Recommandations pour la prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. janvier 2013, téléchargeable sur le site Internet. www.sfhta.eu.

### ENTRAÎNEMENT Diurétiques

#### QCM 1

Quelle est la proposition exacte ?

- A** Les diurétiques de l'anse bloquent le cotransporteur  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  au niveau de l'anse de Henlé.
- B** Les diurétiques thiazidiques sont hyperkaliémiants contrairement aux diurétiques de l'anse.
- C** L'amiloride possède le même mécanisme d'action que les antialdostérones mais n'est pas un stéroïde de synthèse.
- D** Les diurétiques thiazidiques ont une durée d'action très longue par rapport aux diurétiques de l'anse.
- E** La spironolactone est utilisable en urgence car son délai d'action est très court.

#### QCM 2

Concernant les modalités d'utilisation des diurétiques, quelles sont les propositions exactes ?

- A** Les diurétiques thiazidiques sont utilisables en première intention pour le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque.
- B** L'hydrochlorothiazide est classiquement associée à des médicaments inhibant le système rénine angiotensine aldostérone.
- C** Les diurétiques sont indiqués pour le traitement de la goutte.
- D** La surveillance biologique d'un traitement par diurétique comprend au minimum la mesure régulière de la glycémie, de la natrémie et de la créatininémie.
- E** Il convient de déterminer la dose minimale efficace chez le sujet âgé pour éviter les accidents d'hypotension et le risque de chute.



Pour continuer à vous entraîner en ligne.



Pour accéder au tableau 1.8, « Principaux diurétiques ».



# Médicaments ciblant le système rénine angiotensine

Le système rénine angiotensine (SRA) agit en synergie avec le système sympathique dans le contrôle de la pression artérielle. Par son action sur le tonus vasculaire, sur la rétention de sodium et d'eau, ainsi que par son effet stimulant sur la sécrétion d'aldostérone, le système rénine angiotensine est un des principaux systèmes vasoconstricteurs de l'organisme. Les premiers médicaments antihypertenseurs inhibant le système rénine angiotensine ont été les inhibiteurs de l'enzyme de conversion avec le captopril. Sont ensuite apparus les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, puis, plus récemment, un inhibiteur de la rénine. Bien que tous ces médicaments inhibent le système rénine angiotensine, leurs mécanismes d'action, leurs effets indésirables et leurs indications diffèrent quelque peu.

## Prérequis

L'angiotensine II stimule deux types de récepteurs (tableau 1.9) :

- les  $AT_1$  (forte affinité);
- les  $AT_2$  (faible affinité).

La plupart des effets délétères de l'angiotensine II sont dus à la stimulation des récepteurs  $AT_1$ . En effet, les récepteurs  $AT_2$  ont des effets opposés à ceux des récepteurs  $AT_1$ , notamment en ce qui concerne les réponses trophiques. De plus, ils sont nettement moins exprimés chez l'adulte dans les conditions physiologiques mais ils peuvent être surexprimés dans des conditions pathologiques. Enfin, il y aurait également un récepteur  $AT_4$ , notamment localisé au niveau du rein et du cerveau, sur lequel se fixerait l'angiotensine IV (peptide de dégradation de l'angiotensine II).

## Mode d'action/Propriétés pharmacologiques

### Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (**IEC**) sont des **inhibiteurs compétitifs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine**, responsable de l'hydrolyse du décapeptide angiotensine I en octapeptide angiotensine II (principal peptide actif) et de la dégradation de la bradykinine en peptides inactifs (figure 1.5).

### Au niveau cardiovasculaire

Les IEC induisent ainsi une baisse de la pression artérielle par **réduction des résistances** artérielles et artériolaires **périphériques**. La chute tensionnelle est d'autant plus importante que le système rénine angiotensine aldostérone est stimulé (par un régime hyposodé ou un traitement diurétique).

L'effet hypotenseur ne s'accompagne généralement pas de tachycardie réflexe.

Lors des traitements chroniques, les IEC s'opposent aux processus d'hypertrophie cardiaque et artérielle par inhibition des effets trophiques de l'angiotensine II.

Cette action expliquerait également les effets antiathéromateux observés sur certains modèles expérimentaux.

**Tableau 1.9. Les récepteurs de l'angiotensine II**

Types	$AT_1$	$AT_2$
Localisation	Muscle lisse vasculaire, SNC, SNP, reins, surrénales	Muscle lisse vasculaire, glandes surrénales, SNC, ovaires, utérus, reins, cœur
Couplage	Protéine $G_q$	Protéines $G_s$ et $G_i$
Voie de signalisation	Phospholipase C ( $\uparrow IP_3$ )	NO et tyrosine et sérine/thréonine phosphatases
Effet de leur stimulation	<ul style="list-style-type: none"> <li>– vasoconstriction</li> <li>– rétention hydrosodée (action directe)</li> <li>– sécrétion aldostérone</li> <li>– facilitation sympathique</li> <li>– stimulation SNC</li> <li>– hypertrophie et hyperplasie des CML</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– vasodilatation</li> <li>– apoptose</li> </ul>

CML : cellules musculaires lisses; SNC : système nerveux central; SNP : système nerveux périphérique.



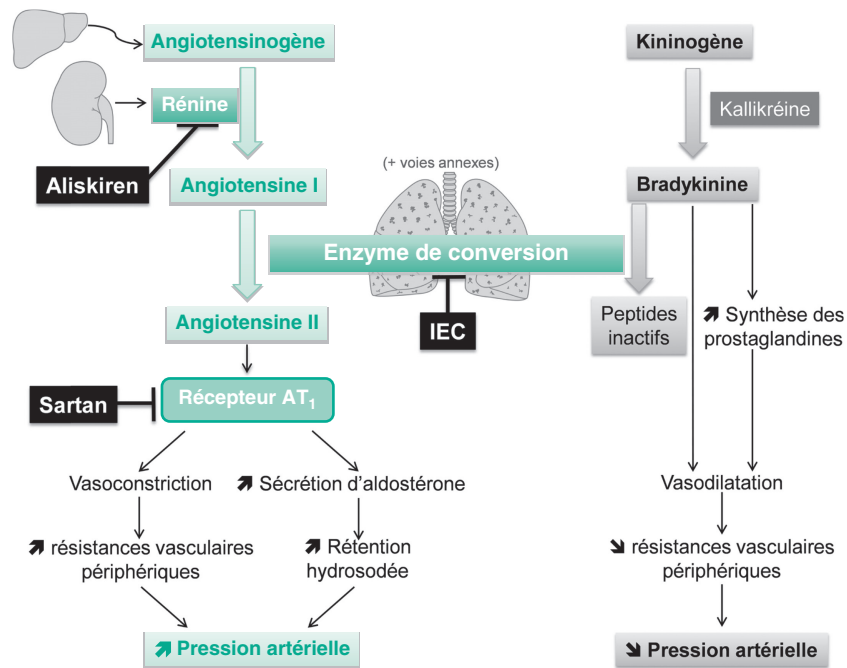


Figure 1.5

Contrôle de la pression artérielle par le système rénine-angiotensine et ses inhibiteurs pharmacologiques, l'aliskiren, les IEC et les sartans

## Au niveau rénal

Les IEC, en supprimant l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II sur l'artériole efférente du glomérule, peuvent **diminuer la filtration glomérulaire**. Cela explique que dans certains cas une insuffisance rénale puisse apparaître après institution d'un traitement par IEC. Cet effet de réduction de la filtration glomérulaire a été mis à profit pour protéger la fonction rénale et réduire la protéinurie chez certains sujets, notamment diabétiques.

L'inhibition de la dégradation de la bradykinine par les IEC (figure 1.5) potentialise leurs effets vasodilatateurs et améliore la fonction endothéliale des artères et artéioles si elle était altérée (comme c'est le cas avec le tabac, les hyperlipidémies, l'hypertension artérielle, le diabète). Elle est également responsable d'une toux (6 % des cas) et d'angio-œdèmes.

## Sartans

Les **sartans** sont des **antagonistes** soit **compétitifs** soit **non compétitifs** des récepteurs  $AT_1$  de l'angiotensine II (figure 1.5).

Le blocage des récepteurs  $AT_1$  entraîne une surproduction endogène d'angiotensine II par un mécanisme de rétrocontrôle négatif sur la rénine, ce qui va surstimuler les récepteurs  $AT_2$ , vasodilatateurs dans les conditions physiologiques et protecteurs notamment au niveau cérébrovasculaire.

Les effets pharmacologiques des sartans sont donc similaires à ceux des IEC, à l'exception des effets d'inhibition du catabolisme de la bradykinine. Ils induisent ainsi moins de phénomènes de toux ou d'angio-œdème.

## Aliskiren

Dernier né (2009) des médicaments agissant sur le SRA, **l'aliskiren est un inhibiteur direct de la rénine humaine**, bloquant ainsi la conversion de l'angiotensinogène en angiotensine I et réduisant par conséquent la production d'angiotensine II (figure 1.5). Les effets pharmacologiques sont donc également ceux des IEC sans les effets dus à l'inhibition du catabolisme de la bradykinine. De plus, contrairement aux IEC, les voies annexes du SRA sont aussi affectées.

## Pharmacocinétique (tableau 1.10)

### Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

La structure chimique des IEC comporte un radical acide R-COOH. Certains IEC comme le captopril ou le lisinopril sont administrés sous forme acide, c'est-à-dire que le

produit administré est lui-même actif. D'autres, comme l'énalapril, le périndopril, le bémazépril, le moexipril, sont administrés sous forme d'esters inactifs. L'estérification favorise leur absorption digestive et la liaison ester est ensuite hydrolysée dans l'organisme, libérant la forme acide active. La plupart des IEC sont donc des prodrogues.

- **Résorption** : la résorption digestive est de l'ordre de 60 à 70 % pour la plupart des IEC; elle est modifiée par les aliments (sauf pour le captopril, l'imidapril et le périndopril).
- **Délai d'action** : les IEC du groupe thiol comme le captopril agissent rapidement (1 heure). En revanche, les IEC du groupe carboxyle comme l'énalapril n'agissent qu'après libération de la forme active, ce qui induit un délai d'action supérieur (1 à 4 heures).
- **Métabolisme** : la plupart des IEC subit un métabolisme hépatique. Leur demi-vie (12 à 24 heures) permet une seule prise journalière (sauf pour le captopril dont la prise est biquotidienne).
- **Élimination** : elle est rénale pour l'ensemble des IEC; seul le trandolapril présente une élimination à la fois rénale (33 %) et hépatique (66 %).



### Attention

En cas d'insuffisance rénale, les concentrations plasmatiques s'élevant, les posologies doivent être adaptées à la clairance de la créatinine.

## Sartans

- Leur **biodisponibilité** est souvent moyenne (33 %).
- Leur **demi-vie** est courte, environ 2 heures, mais ils subissent une transformation (15 %) en un métabolite à demi-vie plus longue (6 à 9 heures) qui s'avère dix à quarante fois plus puissant.
- **Élimination** mixte biliaire et rénale.

## Aliskiren

- Bien que de nature non peptidique, la **biodisponibilité** par voie orale de l'aliskiren est très faible (2 à 3 %) et réduite s'il est pris avec un repas riche en graisse.
- La **demi-vie** est longue (40 heures), permettant une administration quotidienne.
- L'**élimination** se fait principalement sous forme inchangée dans les selles (78 %), une très faible part étant métabolisée et éliminée par voie rénale.

## Indications

### Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

- **Hypertension artérielle**. L'efficacité antihypertensive des IEC est comparable à celle des autres grandes catégories d'antihypertenseurs.
- **Insuffisance cardiaque congestive** (captopril, énalapril, cilazapril, lisinopril, ramipril, quinapril, fozinopril, périndopril). Dans l'insuffisance cardiaque, la réduction des résistances artérielles périphériques abaisse la résistance à l'éjection ventriculaire, les volumes ventriculaires, le travail cardiaque et améliore le pronostic à long terme des patients insuffisants cardiaques à tous les stades de la maladie.
- **Infarctus du myocarde** (si situation hémodynamique stable), **post-infarctus** (captopril, cilazapril, lisinopril, ramipril, trandolapril et zofénopril). Dans le cadre de l'infarctus du myocarde, les IEC préviennent le remodelage ventriculaire, c'est-à-dire la dilatation et la déformation de la cavité ventriculaire après un infarctus, surtout lorsque l'étendue de l'infarctus a été suffisamment importante pour altérer la fonction ventriculaire. Les IEC préviennent la survenue des complications de la maladie chez les patients insuffisants coronariens.
- **Néphropathie du diabète** de type I (captopril), de type II (lisinopril).

## Sartans

- **Hypertension artérielle**.
- **Néphropathie du diabète** de type II, **microalbuminurie** (losartan, éprosartan). L'évaluation des sartans s'est étoffée, mais reste moins fournie que pour les IEC pour lesquels on dispose également de plus recul.

Certains essais thérapeutiques montrent un effet bénéfique des sartans sur la protection cérébrovasculaire primaire et secondaire.

D'une manière générale, les antagonistes AT<sub>1</sub> peuvent fournir une alternative thérapeutique chez les patients intolérants ou allergiques aux IEC.

## Aliskiren

**Hypertension artérielle**. Actuellement, en l'absence de démonstration d'un bénéfice en termes de réduction de la morbidité, l'aliskiren est un traitement de **seconde intention**.

## Effets indésirables

### Effets indésirables communs aux IEC, aux sartans et à l'aliskiren

- **Hyperkaliémie** : par diminution de la production d'aldostérone (surtout en cas d'insuffisance rénale ou d'association avec un diurétique de type antialdostérone (spironolactone).
- Risque d'**insuffisance rénale** fonctionnelle ou organique en cas de sténose de l'artère rénale (car dans ce cas la vasoconstriction post-glomérulaire due à l'angiotensine II est indispensable pour maintenir une pression de filtration suffisante). La prudence est de rigueur chez les sujets âgés du fait de la possible survenue d'une sténose de l'artère rénale par athérosclérose.
- **Hypotension artérielle** (surtout si le SRA est au préalable stimulé : régime sans sel, déshydratation, diurétiques) exposant à des vertiges et risques de chutes chez le sujet âgé.

### Effets indésirables plus spécifiques aux IEC

- **Toux sèche** : favorisée par l'inhibition de la dégradation de la bradykinine. Sa fréquence est cependant très variable mais peut aller jusqu'à 20 % chez certains types de patients. Elle impose souvent l'arrêt du traitement. Elle est croisée avec les différents IEC. La toux est parfois présente dans les traitements avec les sartans, mais est toujours moins fréquente et mal expliquée.
- **Angioedème** : il s'agit d'un effet indésirable rare (< 1 %), mais potentiellement grave. Il s'agit d'une variété d'urticaire qui se traduit par un gonflement brutal des tissus sous-cutanés de la face, du cou ou des muqueuses. En l'absence d'arrêt, l'œdème peut s'étendre et mettre en danger la vie du patient. Il met en jeu, là encore, très probablement, la bradykinine. De très rares œdèmes angioneurotoniques ont été observés avec les sartans.
- Avec le captopril, une toxicité **hématologique** a été rapportée dans de rares cas : neutropénie, pancytopenie. Aux fortes doses utilisées initialement, des modifications du goût ont été observées.

### Effets indésirables spécifiques à l'aliskiren

**Diarrhée** fréquente, parfois sévère, pouvant conduire à l'arrêt du traitement.

### Contre-indications (communes aux IEC, aux sartans et à l'aliskiren)

- **Grossesse** (contre-indication formelle car risque de malformations chez l'enfant) et **allaitement**.
- Sténose des artères rénales.
- Hyperkaliémie.

## Interactions médicamenteuses

### Interactions médicamenteuses communes aux IEC, aux sartans et aux skirens

**Hyperkalémiants** (diurétiques distaux, K<sup>+</sup>, sels désodés de régime au K<sup>+</sup>, IEC, sartans) : risque d'hyperkaliémie surtout si insuffisance rénale

### Interactions médicamenteuses communes aux IEC et aux sartans

- **AINS** (y compris l'aspirine mais uniquement aux doses supérieures à 160 mg/j) : risque d'insuffisance rénale aiguë. Les AINS, en inhibant la synthèse des prostaglandines dont certaines sont vasodilatatrices, antagonisent une partie des effets vasodilatateurs des IEC et réduisent ainsi une partie de leurs effets antihypertenseurs.
- **Sels de lithium** (augmentation de la lithémie).

### Interactions médicamenteuses spécifiques à l'aliskiren

- Inducteurs de la glycoprotéine-P (**millepertuis, rifampicine**).
- Inhibiteurs de la glycoprotéine-P (**ciclospirine**) augmentant leur toxicité.

## Modalités pratiques et conseils au patient

Le traitement doit être **instauré progressivement**. En général, il est débuté par la moitié de la dose optimale.

## Hypertension artérielle essentielle

L'effet antihypertenseur des IEC et des sartans en monothérapie est équivalent à celui des diurétiques, des bêta-bloquants ou des inhibiteurs calciques dans l'hypertension artérielle modérée. L'aliskiren est un traitement de seconde intention uniquement.

Un certain nombre d'indications peut être jugé préférentiel :

- **hypertension rénovasculaire.** C'est l'indication de choix, ce type d'hypertension étant dépendant de la rénine; l'utilisation de doses progressives est souhaitable, sous surveillance étroite de la fonction rénale en évitant une déplétion sodée importante;
- **hypertension systolique du sujet âgé.** Ils sont intéressants chez le sujet âgé, car ils ne provoquent pas de troubles hydroélectriques, de tachycardie réflexe ou d'hypotension orthostatique;
- **hypertension associée à une insuffisance cardiaque.** Le traitement est débuté avec de doses faibles sous surveillance étroite de la créatininémie;
- **hypertension artérielle associée à une artériopathie des membres.** Les IEC sont préférés au même titre que les inhibiteurs calciques;
- **hypertension artérielle et diabète.** Les IEC et les sartans sont intéressants car ils n'interfèrent pas avec la glucorégulation et, en cas de néphropathie, ils permettent une réduction de la protéinurie.

En cas d'échec de la monothérapie, une bithérapie devra être envisagée. Deux associations sont privilégiées :

- **avec les diurétiques thiazidiques** à doses modérées. Un effet synergique de cette association est obtenu dans l'hypertension artérielle. Les diurétiques stimulent en effet le système rénine angiotensine aldostérone ce qui limite leur efficacité antihypertensive. Des associations fixes sont commercialisées (tableau 1.11). La seule indication de ces associations est **l'hypertension artérielle essentielle** en cas d'échec d'une monothérapie avec un IEC ou un sartan seul. Les diurétiques hyperkaliémiants sont déconseillés;
- **avec les inhibiteurs calciques** lorsqu'il existe une maladie vasculaire associée (insuffisance coronaire, artérite, syndrome de Raynaud).



### À noter

L'association aux bêtabloquants sera réservée aux situations de post-infarctus chez les patients hypertendus.

Tableau 1.11. Associations fixes

DCI	Spécialité
<i>IEC + diurétique thiazidique</i>	
énalapril + hydrochlorothiazide	Co-Renitec®
lisinopril + hydrochlorothiazide	Zestoretic®, Prinzide®+ G
périndopril + indapamide	Bipreterax®, Preterax®+ G
quinapril + hydrochlorothiazide	Acuilix®, + G
captopril + hydrochlorothiazide	Captéa®, Ecazide®+ G
bénazépril + hydrochlorothiazide	Cibadrex®, Briazide®+ G
ramipril + hydrochlorothiazide	Cotriatec®
fosinopril + hydrochlorothiazide	Fozirétic®+ G
zofénopril + hydrochlorothiazide	Zofénilduo®
<i>IEC + inhibiteur calcique</i>	
énalapril + lercanidipine	Lercapress®, Zanextra®
périndopril + amlodipine	Coveram®
trandolapril + vérapamil	Tarka®
<i>Sartan + diurétique thiazidique</i>	
losartan + hydrochlorothiazide	Hyzaar®, Fortzaar®+ G
valsartan + hydrochlorothiazide	Cotareg®, Nisisco®+ G
irbésartan + hydrochlorothiazide	Coaprovel®+ G
candésartan + hydrochlorothiazide	Hytacand®, Cokenzen®+ G
telmisartan + hydrochlorothiazide	Pritorplus®, Micardisplus®
olmésartan + hydrochlorothiazide	Coolmetec®, Alteisduo®
<i>Sartan + diurétique thiazidique + inhibiteur calcique</i>	
valsartan + hydrochlorothiazide + amlodipine	Exforge HCT®
<i>Sartan + inhibiteur calcique</i>	
valsartan + amlodipine	Exforge®
telmisartan + amlodipine	Twynsta®
olmésartan + amlodipine	Axeler®, Sekivar®
<i>Skiren + diurétique thiazidique</i>	
aliskiren + hydrochlorothiazide	Rasilez HCT®



### À savoir

L'association de médicaments inhibiteurs du SRA entre eux (IEC + sartan, IEC + aliskiren ou sartan + aliskiren) n'apporte aucun bénéfice et peut s'avérer dangereuse chez le patient hypertendu. Elle doit donc être évitée.

## Insuffisance cardiaque

Les **IEC sont le traitement de référence en première intention** de l'insuffisance cardiaque et sont utilisables à tous les stades symptomatiques (stades II à IV). Dans l'insuffisance cardiaque chronique, les IEC permettent, par la diminution de la précharge et de la postcharge qu'ils entraînent, d'augmenter le débit cardiaque et le volume d'éjection systolique sans modifier la fréquence cardiaque.

Ils sont initiés à faible dose, en surveillant en parallèle la pression artérielle. La posologie est augmentée par paliers successifs (titration), à intervalle d'1 à 2 semaines (contrôle de la pression artérielle, de la fonction rénale et de la kaliémie), jusqu'à la dose maximale préconisée si elle est tolérée. La posologie d'entretien usuelle est habituellement atteinte en 1 à 2 mois. En cas d'intolérance vraie aux IEC (toux, angio-œdème), les sartans sont indiqués dans l'insuffisance cardiaque et peuvent être prescrits en remplacement des IEC.

Les diurétiques (diurétiques de l'anse et/ou thiazidiques) sont associés aux IEC en cas de rétention hydrosodée (œdèmes). Cette association est synergique car les diurétiques stimulent le SRA-aldostérone, ce qui limite leur efficacité.

En première intention, les IEC sont également associés aux bêtabloquants (carvédilol, métoprolol, bisoprolol ou nébivolol qui ont l'AMM dans cette indication). En diminuant la sécrétion de rénine, les bêtabloquants renforcent l'action des IEC. Cette association est particulièrement intéressante dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

Enfin, si le patient reste symptomatique, on peut ajouter un antialdostérone (spironolactone ou éplérénone).

Les **sartans** peuvent être envisagés en association aux IEC chez les patients restant symptomatiques, en l'absence de prise d'antagoniste des récepteurs de l'aldostérone, et pouvant faire l'objet d'un suivi attentif de la fonction rénale et de la kaliémie. Cependant, l'association IEC-sartan nécessite l'avis d'un cardiologue.

## Début et arrêt du traitement

Comme avec tout antihypertenseur, le traitement doit être instauré progressivement et ne doit pas être interrompu brutalement.

## Conduite à tenir en cas de toux sous IEC

Arrêter l'IEC et éventuellement le remplacer par un sartan.

## Grossesse

Les IEC, les sartans et l'aliskiren sont formellement contre-indiqués chez la femme enceinte car ils sont susceptibles d'entraîner une fœtotoxicité.

## Prescription d'un IEC ou sartan chez le sujet âgé ou l'insuffisant rénal

La posologie doit être réduite de moitié.

## Hyperkaliémie

Éviter l'administration simultanée de produits hyperkalémiantes (diurétiques distaux,  $K^+$ , sels désodés de régime au  $K^+$ ...), surtout en cas d'insuffisance rénale.

## Pour en savoir plus

ESC. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* 2012; 33 : 1787–847.

ESH/ESC. Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* 2013; 34 : 2159–219.

Haute Autorité de santé. février 2012, Guide du parcours de soins : Insuffisance cardiaque; téléchargeable sur le site Internet, [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

Lueder TG, von Krum H. RAAS inhibitors and cardiovascular protection in large scale trials. *Cardiovasc Drugs Ther* 2013; 27(2) : 171–9, avril.

Shearer F, Lang CC, Struthers AD. Renin-Angiotensin-aldosterone system inhibitors in heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 94(4) : 459–67, octobre.

## ENTRAÎNEMENT Médicaments ciblant le système rénine angiotensine

### QCM 1

Quelles sont les propositions exactes concernant le système rénine angiotensine et son blocage pharmacologique ?

- A** L'angiotensine II agit au niveau rénal exclusivement suite à la libération d'aldostérone.
- B** Les principaux effets délétères de l'angiotensine II sont consécutifs à son action sur le récepteur  $AT_1$ .
- C** Les médicaments ciblant le système rénine angiotensine induisent tous une diminution de la production d'angiotensine II.
- D** Les médicaments ciblant le système rénine angiotensine ont les mêmes effets secondaires puisqu'ils agissent sur le même système.
- E** Les médicaments ciblant le système rénine angiotensine ont tous au moins comme indication le traitement de l'HTA.

### QCM 2

Quelles sont les propositions exactes concernant les médicaments du SRA ?

- A** Les IEC sont des inhibiteurs irréversibles de l'enzyme de conversion.
- B** Les IEC diminuent la production d'angiotensine II et de bradykinine.
- C** Les IEC et les sartans sont hyperkaliémiants.
- D** Certains IEC et sartans sont utilisables chez le sujet diabétique.
- E** Les sartans peuvent fournir une alternative thérapeutique chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque mais intolérants ou allergiques aux IEC.

 Pour continuer à vous entraîner en ligne.



 Pour accéder au tableau 1.10, « Principaux médicaments ciblant le système rénine angiotensine ».



## Dérivés nitrés

Le monoxyde d'azote (NO) est un gaz rapidement diffusible à travers les membranes cellulaires, à demi-vie très courte (quelques secondes); il est produit, entre autres, par la NO synthase endothéliale. Son action vasodilatatrice *via* la relaxation des cellules musculaires lisses vasculaires a été mise en évidence par les travaux de Robert Furchgott (prix Nobel de médecine, 1998). Mais cette propriété a été exploitée bien avant (depuis le XIX<sup>e</sup> siècle) en thérapeutique avec l'usage des dérivés nitrés comme la trinitrine ou la nitroglycérine, qui sont par conséquent également appelés donneurs de NO. Ce sont des médicaments vasodilatateurs utilisés majoritairement pour des troubles angoreux chroniques ou aigus.

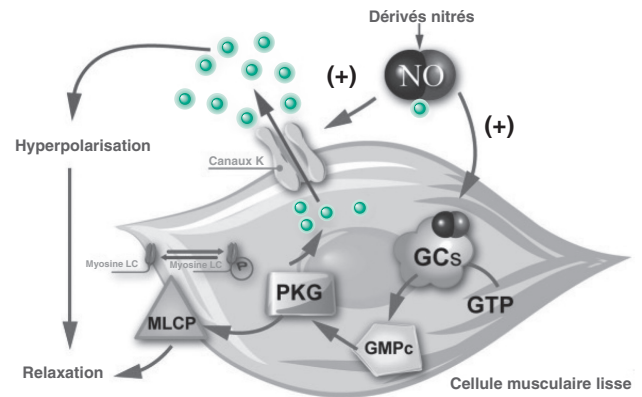


Figure 1.6

### Mécanisme d'action intracellulaire des dérivés nitrés

Le monoxyde d'azote (NO) active un effecteur enzymatique, la guanylate cyclase soluble (GCs). La GCs convertit le guanylate triphosphate (GTP) en un second messager cyclique, le GMPc, qui active la protéine kinase G (PKG). La PKG active à son tour la phosphatase de la chaîne légère de la myosine (MLCP), qui déphosphoryle la chaîne légère de la myosine (Myosine LC), entraînant une relaxation des cellules musculaires lisses vasculaires et ainsi une vasodilatation.

(réactionnelle à la baisse tensionnelle) du système rénine angiotensine aldostérone.

L'action des dérivés nitrés sur les autres fibres lisses n'a pas de conséquence clinique à cause de la brièveté de leur action.

La **molsidomine** et le **nicorandil** sont deux autres anti-angoreux aux propriétés pharmacodynamiques apparentées à celle des dérivés nitrés. En effet, la molsidomine induit des effets similaires au NO suggérant une libération directe de ce radical au cours des biotransformations. Le nicorandil, quant à lui, possède un double mécanisme d'action :

- il active l'ouverture des canaux potassiques, provoquant une hyperpolarisation des membranes cellulaires vasculaires et un relâchement des muscles de la paroi artérielle et donc une vasodilatation artérielle et une réduction de la post-charge;
- il augmente le taux de GMP cyclique intracellulaire et ainsi une vasodilatation veineuse et une diminution de la précharge ventriculaire. Cet effet pourrait être dû à la présence d'un radical nitré dans la structure du nicorandil.

## Pharmacocinétique

Les dérivés nitrés utilisés sont des nitrates organiques qui subissent l'action des réductases hépatiques. **L'effet de premier passage hépatique est très important**, rendant leur biodisponibilité par voie orale très faible (< 10 %).

## Mode d'action/Propriétés pharmacologiques

(tableau 1.12)

Les dérivés nitrés induisent une vasorelaxation qui s'exerce à différents niveaux :

- **principalement veineux** entraînant une réduction du retour veineux, donc de la précharge ventriculaire, du travail cardiaque et de la consommation d'oxygène par le myocarde;
- **coronaire** : action **antispastique**;
- **accessoirement artériolaire**, à forte dose seulement, entraînant une réduction des résistances vasculaires, donc de la post-charge ventriculaire.

L'action vasorelaxante des dérivés nitrés s'exerce exclusivement au niveau des **cellules musculaires lisses** (ils n'ont pas d'effet sur les muscles squelettiques ou cardiaque). En effet, comme dans les autres tissus, les dérivés nitrés y sont dénitrés et le monoxyde d'azote (NO) qui en résulte active la guanylate cyclase (figure 1.6). Cette dernière entraîne la production de GMP cyclique, induisant une relaxation de la fibre lisse par réduction de la concentration intracellulaire en calcium et par déphosphorylation des chaînes légères de la myosine. L'effet vasodilatateur contribue à une amélioration de l'état hémodynamique avec **diminution de la consommation en oxygène du myocarde**.

Ces effets expliquent l'action bénéfique dans l'**ischémie myocardique**, qu'elle soit aiguë (crise angineuse) ou chronique. Ils peuvent être cependant limités par une tachycardie réflexe par stimulation baroréflexe du système sympathique. De même, lors d'un traitement chronique, les effets des dérivés nitrés sont soumis à un phénomène de **tolérance** (tachyphylaxie), en partie par la stimulation

Aussi, la voie d'administration **sublinguale** (spray) ou **perlinguale** (pilule à croquer) est préférable pour obtenir des taux sanguins efficaces en thérapeutique. Mais dans ce cas la durée de l'effet est brève (demi-vie de l'ordre de 15 minutes). Elle est cependant tout à fait adaptée au traitement d'une crise d'angor.

Quand une durée d'action plus longue est nécessaire, des **préparations orales** sont disponibles qui contiennent une quantité suffisamment importante de principe actif ou de métabolites actifs. Des formulations à libération prolongée permettent d'obtenir un effet thérapeutique pendant 8 heures (isosorbide dinitrate).

Cas particulier de la trinitrine administrée de façon chronique à l'aide d'un **dispositif transdermique**. Ce dispositif est conçu pour assurer une libération continue et contrôlée de trinitrine à partir d'un film polymérisé chargé de principe actif. Après application du dispositif sur la peau, la trinitrine pénètre directement dans la circulation sous forme active (pas d'effet de premier passage dans le foie). La vitesse de libération de la trinitrine, environ 10 mg par 24 heures pour le dispositif 10 mg/24 heures, assure des concentrations plasmatiques constantes entre 2 et 24 heures après l'application. Après retrait du dispositif, le taux plasmatique de trinitrine s'abaisse rapidement pour devenir négligeable après 1 heure environ.

Cas particulier de la trinitrine en application locale (pommade) : biodisponibilité de 50 %, demi-vie de 3 minutes.

Les principaux métabolites hépatiques sont des dérivés dinitrés (1,3 et 1,2) et mononitrés dont certains sont actifs et ont une demi-vie plus longue (4–5 heures) que celle de la molécule mère. Ces métabolites sont éliminés partiellement sous forme de dérivés glucuronoconjugués par voie urinaire.

La molsidomine est très bien absorbée par voie orale (biodisponibilité > 90 %) et transformée au niveau hépatique en métabolites actifs de demi-vie supérieure à celle de la molécule mère (4–5 heures *versus* 1–2 heures). Leur élimination est principalement rénale.

Le nicorandil est rapidement et complètement absorbé par voie orale. Son métabolisme produit des composés apparentés au nicotinamide, inactifs au niveau cardiovasculaire, qui rejoignent pour la plupart le pool endogène des coenzymes NAD/NADP; 95 % du nicorandil est éliminé en 30 minutes.

## Indications

- **Insuffisance coronaire avec angor d'effort ou spontané**, pour traiter (forme d'action rapide) et prévenir (forme

d'administration prolongée) la crise angineuse (avant un exercice physique).

- **Insuffisance coronaire aiguë** : angor instable et phase aiguë de l'infarctus du myocarde en particulier lorsqu'il existe des signes d'insuffisance ventriculaire gauche.
- **Insuffisance cardiaque** gauche congestive sévère. La trinitrine par voie intraveineuse est le traitement de choix de l'œdème aigu pulmonaire pour réduire les pressions pulmonaires et les pressions de remplissage ventriculaire gauche (à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde en particulier).
- **Crise hypertensive**.
- **Douleur en cas de fissure anale** (pommade de trinitrine).

### Remarque

La trinitrine est également utilisée au cours des interventions de cathétérisme cardiaque pour dilater les artères coronaires ou lever un spasme coronaire lors des manœuvres de coronarographie ou d'angioplastie.

## Effets indésirables

- **Céphalées** (par vasodilatation, surtout au début du traitement).
- **Hypotension** avec risque de chute.
- **Tachycardie** excessive (par stimulation baroréflexe).
- **Érythèmes** (dus à la vasodilatation).
- **Troubles digestifs** (nausées, ulcérations dans le cas d'un traitement par nicorandil).
- **Cyanose** si forte dose (faire dosage de méthémoglobine).

## Contre-indications

- **Hypotension** et choc (hypovolémique).
- **Infarctus** ventriculaire droit (risque de détérioration de la fonction hémodynamique).

## Grossesse et allaitement

### Grossesse

Le risque n'étant pas connu, il est recommandé d'éviter l'utilisation des dérivés nitrés au long cours pendant la grossesse.



## Allaitement

En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est **déconseillé** pendant la durée du traitement par dérivés nitrés.

## Interactions médicamenteuses

- Risque d'hypotension lors de l'association à d'autres médicaments **antihypertenseurs** ou à l'**alcool**.
- Risque d'hypotension sévère en cas d'utilisation concomitante des **inhibiteurs sélectifs de la phosphodiésterase de type 5** prescrits dans les dysfonctions érectiles : sildénafil (Viagra<sup>®</sup>), tadalafil (Cialis<sup>®</sup>) et vardénafil (Lévitra<sup>®</sup>).

## Éléments de choix d'un dérivé nitré

En fonction de l'indication, il sera prescrit :

- pour le traitement **curatif** d'une **crise angineuse** ou d'un **œdème aigu du poumon** → une préparation d'action très rapide, de durée brève ou moyenne;
- pour **prévenir** à court terme une **crise angineuse** ou une manifestation dyspnéique d'effort (insuffisance cardiaque gauche) → une préparation d'action rapide et de durée brève ou moyenne;
- pour **traiter** une **insuffisance cardiaque** congestive → une préparation d'action prolongée;
- pour le **traitement prophylactique** au long cours de l'**angor** (essentiellement dans les **formes invalidantes**) → dérivé nitré d'action prolongée avec éventuellement prise supplémentaire intermittente d'un dérivé nitré d'action brève.



### À noter

Selon le principe actif et surtout la voie d'utilisation, les délais, intensités et durées d'action ne sont pas identiques : ces deux dernières caractéristiques dépendent aussi de la dose (tableau 1.12).

Ces médicaments sont fortement métabolisés par le foie. Ainsi, en cas d'administration par voie orale, l'effet de premier passage hépatique impose l'utilisation des dosages

forts. À l'inverse, l'administration par voie intraveineuse, sublinguale ou percutanée évite cet effet de premier passage hépatique.

**La trinitrine** présente une action :

- par voie veineuse ou sublinguale, très rapide et brève;
- par voie percutanée, relativement rapide et de durée moyenne, prolongée durant 24 heures avec les patches;
- par voie orale, lente, très atténuée (effet de premier passage hépatique important) et brève, d'où la nécessité des formes galéniques fortement dosées.

**Le dinitrate d'isosorbide** possède une action :

- par voie veineuse ou sublinguale, rapide et relativement brève;
- par voie orale, lente, atténuée (effet de premier passage hépatique modéré, avec métabolites actifs) et de durée moyenne, d'où l'intérêt parfois de formes galéniques fortement dosées.

**Son métabolite actif, le 5-mononitrate d'isosorbide** présente :

- une meilleure biodisponibilité par voie orale (sans effet de premier passage hépatique);
- une moindre variabilité inter- et intra-individuelle;
- un délai d'action plus long.

## Modalités d'utilisation

Pour les préparations d'action prolongée, le nombre de prises quotidiennes dépend de la durée d'action de la spécialité : il varie de 1 à 3 par jour.

Le risque d'atténuation des effets pharmacologiques lors d'une utilisation chronique impose de courtes fenêtres thérapeutiques, portant sur une partie du nyctémère adaptée à chaque cas clinique.

Ainsi, pour les préparations à action prolongée, y compris les patches, des **périodes d'abstinence en dérivés nitrés** d'au moins 6 heures par jour sont conseillées, ce qui conduit à recommander que :

- les patches soient retirés au cours de la nuit, sauf dans les cas d'angor à prédominance nocturne pour lesquels la fenêtre thérapeutique devra être faite dans l'après-midi;
- les formes orales soient administrées :
  - en une prise par jour pour les formes fortement dosées à action prolongée,
  - en deux prises asymétriques (à 8 heures et à 16 heures par exemple) pour les dosages plus faibles à action prolongée,

– en trois prises asymétriques (à 8 heures, 13 heures et 18 heures, par exemple) pour les formes d'action immédiate.



### Attention

Il est recommandé de ne pas dépasser **80 mg par jour pour le dinitrate d'isosorbide** et **60 mg par jour pour le 5-mononitrate d'isosorbide** afin d'observer cette fenêtre thérapeutique.

## Modalités pratiques et conseils au patient

---

### Arrêt du traitement

Ne pas arrêter brusquement un traitement prolongé à posologie élevée.

### Que faire en cas de douleur angineuse ?

Le patient doit arrêter son activité et s'asseoir ou s'allonger. Il s'autoadministre un dérivé nitré par voie sublinguale, à renouveler 3 à 5 minutes après en cas d'inefficacité.

Il faut recommander au patient de prendre les dérivés nitrés à usage sublingual en **position assise ou couchée**, surtout lorsque les doses sont élevées, du fait du risque d'hypotension, de syncope pouvant induire une chute. Il faut aussi expliquer clairement au patient qu'un **contact étroit** du médicament avec la **muqueuse buccale** est nécessaire.

En cas de **douleur angineuse persistante**, le patient doit immédiatement **contacter le Samu** (Tél. 15 ou 112).

## Traitement de l'insuffisance cardiaque

Les dérivés nitrés font partie des médicaments du traitement de l'ischémie coronaire et de l'insuffisance cardiaque aiguë (au moment de l'infarctus du myocarde).

## Troubles de l'érection chez un patient coronarien

Le sildénafil et autres inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 sont contre-indiqués avec les dérivés nitrés, risquant d'entraîner une hypotension trop importante et une aggravation de l'état ischémique.

## Administration des dérivés nitrés en chronique

Pour l'utilisation des dispositifs transdermiques, il convient d'indiquer au patient de le coller sur une peau sèche.

Les dérivés nitrés s'administrent de façon discontinue, de manière à éviter tout échappement thérapeutique. Un intervalle libre d'au moins 8 heures pendant lequel le patient retire son patch doit être respecté (bien noter les horaires de pose et de retrait du patch pour le patient). Le traitement antiangoreux associé doit être donné dans cet intervalle libre pour permettre la couverture thérapeutique.

## Utilisation de dérivés nitrés chez les personnes conduisant ou utilisant des machines

La prudence est de rigueur en début de traitement à cause des risques d'hypotension orthostatique et de vertiges.

## Pour en savoir plus

---

Daiber A, Wenzel P, Oelze M, Münzel T. New insights into bioactivation of organic nitrates, nitrate tolerance and cross-tolerance. Clin Res Cardiol 2008; 97(1) : 12–20.

ESC. Guidelines on the management of stable coronary artery disease. European Heart Journal; 2013.

**ENTRAÎNEMENT Dérivés nitrés****QCM 1**

Les dérivés sont indiqués en cas de :

- A** Insuffisance coronaire aiguë.
- B** Angor.
- C** Hypertension artérielle.
- D** Crise hypertensive.
- E** Insuffisance cardiaque congestive sévère.

**QCM 2**

Parmi les effets secondaires suivants, lesquels concernent les dérivés nitrés ?

- A** Céphalées.
- B** Chutes.
- C** Bradycardie.
- D** Nausées.
- E** Syndrome de Raynaud.



Pour continuer à vous entraîner en ligne.



Pour accéder au [tableau 1.12](#), « Principaux dérivés nitrés ».



# Digoxine

Aujourd'hui, la **digoxine** constitue le dernier représentant encore commercialisé de la famille des digitaliques qui constituaient un groupe homogène d'**hétérosides cardiotoniques** (origine végétale, structure composée d'une fraction osidique et d'une génine et actions pharmacodynamiques semblables) et présentaient simplement des propriétés pharmacocinétiques différentes. La digitoxine et le deslanoside, qui présentent une marge thérapeutique trop faible, une demi-vie très longue et qui conduisent à des accidents plus fréquents, ont été supplantés par la digoxine et ont vu leur commercialisation suspendue.

## Mode d'action/Propriétés pharmacologiques

La digoxine va agir en premier lieu par un effet direct en **bloquant la pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase** du sarcolemme des myocytes (figure 1.7) :

- élévation des concentrations intracellulaires de Na<sup>+</sup>;
- activation de l'échangeur Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> (mode reverse);
- élévation de la concentration intracellulaire de Ca<sup>2+</sup>;
- augmentation de la contractilité cardiaque;
- augmentation du tonus vagal;
- meilleur remplissage des ventricules (diminution de la fréquence cardiaque);
- augmentation de la sensibilité des barorécepteurs (inhibition du système nerveux autonome sympathique et activation du parasympathique).

## Effets de la digoxine

### Effets cardiaques

- Effets mécaniques : par augmentation de l'intensité de l'interaction des filaments de myosine et d'actine et donc augmentation de la contraction des cardiomyocytes :
  - **effet inotrope positif** : augmentation du débit d'éjection systolique et du débit cardiaque);
  - **intérêt thérapeutique** dans l'insuffisance cardiaque congestive.
- Effets électriques :
  - effet **bathmotrope positif** (augmentation de l'excitabilité cardiaque pouvant entraîner tachycardie, extrasystoles, voire fibrillations ventriculaires) → cardiotoxicité potentielle;

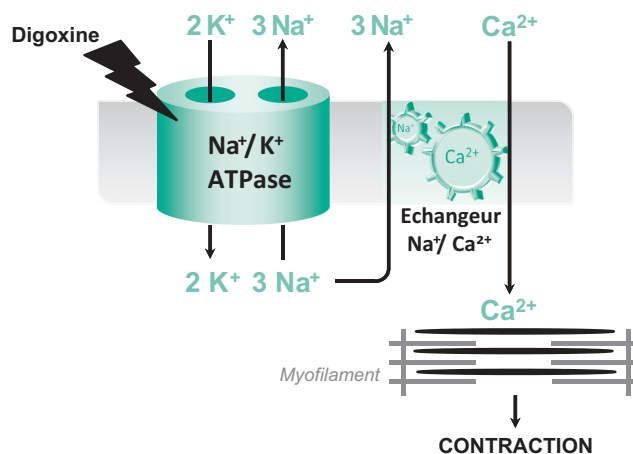


Figure 1.7

Mécanisme d'action de la digoxine

- effet **chronotrope et dromotrope négatifs** (ralentissement de la conduction auriculoventriculaire par prolongation de la période réfractaire);
- effets indirects : stimulation vagale et effet biphasique sur le système nerveux sympathique (diminution pour faibles doses et augmentation aux fortes doses).
- Effets métaboliques : en diminuant la consommation d'O<sub>2</sub> du cœur défaillant.

### Effets vasculaires

Diminution de la précharge et de la post-charge (diminution des résistances périphériques, ce qui améliore le débit cardiaque chez les sujets insuffisants).

### Effet rénal

Augmentation de la diurèse (effet indirect).

### Effets sur le tractus gastro-intestinal

Anorexie, nausées, diarrhées, et vomissements (par action directe sur le tractus digestif mais également par action centrale au niveau de la trigger zone).

### Effets sur le système nerveux central (en cas de surdosage)

Hallucinations, désorientations, désordres visuels, agitations et convulsions.

## Pharmacocinétique

La biodisponibilité la voie orale est importante (70 à 80 %). Très faiblement liée aux protéines plasmatiques (20 %), la digoxine agit rapidement : début d'activité, 10 à 30 minutes par voie veineuse, 1 à 2 heures *per os*.

Seulement 10 % de biotransformation en métabolites dont certains sont actifs et la digoxine est ensuite éliminée, essentiellement au niveau rénal.



### À savoir

Il existe une étroite corrélation entre la clairance rénale de la digoxine et la clairance de la créatinine. Ainsi, il convient d'évaluer la fonction rénale avant l'initiation d'un traitement à la digoxine et régulièrement au cours du traitement afin de prévenir tout risque d'accumulation et d'intoxication.

La demi-vie plasmatique de la digoxine est de 36 heures et l'état d'équilibre n'est obtenu qu'à partir du sixième jour. Le contrôle de la digoxinémie ne devra être effectué qu'après ce délai.

## Indications (voie orale)

- **Troubles du rythme** supraventriculaire (flutter et fibrillation auriculaire).
- **Insuffisance cardiaque** congestive en cas de persistance des symptômes (stades III, IV) malgré le traitement avec un IEC, un diurétique éventuellement en cas d'œdèmes associés, un bêtabloquant et un antagoniste des récepteurs de l'aldostérone.



### À noter

La digoxine peut être introduite plus précocement (stade II de la NYHA) dans la prise en charge des patients insuffisants cardiaques s'ils souffrent de fibrillation auriculaire.

## Effets indésirables

Les effets indésirables sont relativement **rare**s si les concentrations plasmatiques sont adéquates.

## Effets cardiaques

- Bradycardie (chronotrope négatif).
- Bloc auriculoventriculaire (dromotrope négatif).
- Extrasystoles ventriculaires (bathmotrope positif).
- Tachycardies et fibrillations ventriculaires.

Ces effets cardiaques peuvent être **majorés** suite à :

- **une élévation des concentrations plasmatiques** (dans le cas d'une insuffisance rénale et du fait de la faible marge thérapeutique de la digoxine) ;
- **une hypokaliémie** qui augmente la fixation tissulaire de la digoxine donc la fixation sur la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase, entraînant la toxicité ;
- **une hypercalcémie** ;
- **des terrains particuliers où la sensibilité est accrue** (sujets âgés, hypoxie par insuffisance respiratoire, hypothyroïdie).

## Effets extracardiaques

- Digestifs : anorexie (50 %), nausées, vomissements (35 %), douleurs et crampes abdominales, diarrhées.
- Neurosensoriels : vertiges, céphalées, convulsions, dyschromatopsie.
- Psychiques : délires, psychoses, hallucinations.

## Contre-indications

- **Bloc auriculoventriculaire** (du 2<sup>e</sup> ou du 3<sup>e</sup> degré non appareillé) car effet dromotrope négatif.
- **Hyperexcitabilité ventriculaire** (notamment extrasystoles), **tachycardie** et **fibrillation ventriculaires**, survenant quand le malade est encore sous l'action d'un digitalique car effet bathmotrope positif.
- Tachycardies atriales (flutter, tachysystolie) et fibrillation auriculaire associée à un **syndrome de Wolff-Parkinson-White**.
- **Hypokaliémie non corrigée**.
- **Traitement par sultopride, sels de calcium IV, millepertuis**.



### À noter

Le syndrome de **Wolff-Parkinson-White** consiste en la survenue d'une tachycardie intermittente, provoquée par une anomalie de la conduction de l'influx nerveux cardiaque entre les oreillettes et les ventricules, passant par une voie accessoire en shuntant le nœud auriculoventriculaire. Il s'agit d'un syndrome électrocardiographique assez rare.

## Grossesse et allaitement

### Grossesse

Bien que les études chez l'animal n'aient pas mis en évidence d'effet tératogène ou de fœtotoxicité, et que les rares administrations de digoxine chez la femme enceinte n'aient pas montré de troubles malformatifs, il est préférable de n'envisager l'utilisation des digitaliques au cours de la grossesse que si nécessaire.

### Allaitement

La digoxine ne passant dans le lait maternel qu'en très faible quantité, il est possible d'allaiter pendant le traitement.

## Interactions médicamenteuses

### Substances à effet cardiaque

- Il est déconseillé d'utiliser les digitaliques en association avec la **midodrine** (Gutron<sup>®</sup>), pouvant engendrer des troubles du rythme et de la conduction.
- Les **agonistes bêta-adrénergiques** et **sympathomimétiques** qui potentialisent les effets inotrope et bathmotrope positifs nécessitent des précautions d'emploi.
- Les **bêtabloquants** s'opposent à ces derniers et potentialisent les effets dromotrope et chronotrope négatifs. Cette association nécessite aussi des précautions d'emploi.
- Les substances bradycardisantes (**vérapamil** [Isoptine<sup>®</sup>], **diltiazem** [Tildiem<sup>®</sup>], **amiodarone** [Cordarone<sup>®</sup>], etc.) peuvent provoquer des blocs auriculoventriculaires et potentialisent les effets dromotrope et chronotrope négatifs.
- L'association avec le **sultopride** (Barnétil<sup>®</sup>) est contre-indiquée car elle majore le risque de troubles du rythme ventriculaire.

### Association aux antiarythmiques

- **Quinidiniques** : 90 % des malades traités par digoxine ont une digoxinémie qui augmente en 3 jours après introduction des quinidiniques (parfois deux ou trois fois le taux initial).
- **Amiodarone** (Cordarone<sup>®</sup>) : la digoxinémie peut augmenter de 30 % sous un tel traitement.

## Médicaments modifiant la pharmacocinétique

- Modificateurs de la motricité gastro-intestinale (**anticholinergiques, antispasmodiques** ou à l'inverse le **métoclopramide** [Primpéran<sup>®</sup>]).
- La **cholestyramine** (Questran<sup>®</sup>) forme un complexe stable non résorbable avec la digoxine lors du cycle entéro-hépatique, modifiant son absorption, tout comme les anti-acides (hydroxyde d'aluminium [Maalox<sup>®</sup>]...), le sucralfate (Ulcars<sup>®</sup>), ou les charbons intestinaux.
- Les inducteurs enzymatiques (**phénobarbital** [Gardéna<sup>®</sup>], **phénytoïne** [Di-hydan<sup>®</sup>], **rifampicine** [Rifadine<sup>®</sup>]), vont accélérer la dégradation des digitaliques. L'association au **millepertuis** est contre-indiquée.
- La **L-dopa** (Modopar<sup>®</sup>) accélère l'élimination urinaire de la digoxine.
- La **spironolactone** (Aldactone<sup>®</sup>) et le **triamtèrene** (Prestole<sup>®</sup>) diminuent l'excrétion urinaire.

## Médicaments modifiant les concentrations en K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup> et Ca<sup>2+</sup>

- L'hypokaliémie augmentant la fixation tissulaire et donc la toxicité des digitaliques, l'utilisation de **l'amphotéricine B** (Fungizone<sup>®</sup>), des **corticoïdes**, des **diurétiques hypokaliémisants**, des **laxatifs**... nécessite des précautions d'emploi.
- L'hyperkaliémie diminue la fixation myocardique des digitaliques, et réduit potentiellement leur action.
- Les **sels de Ca<sup>2+</sup>** (Cacit<sup>®</sup>) peuvent précipiter l'apparition d'arythmies graves, voire mortelles, et sont donc contre-indiqués.

## Surdosage

La **marge thérapeutique** de la digoxine étant très **étroite**, des dosages sanguins sont nécessaires pour le suivi du traitement.



### Attention

Les concentrations plasmatiques thérapeutiques sont comprises dans une zone de **0,8 à 1,5 ng/mL** (soit **1,02 à 1,91 nmol/L**) pour la digoxine.

Cependant, les zones thérapeutiques et toxiques (> 2,5 ng/mL) sont très proches, ce qui rend parfois délicate l'interprétation des résultats de digoxinémie, et explique un risque fréquent de **surdosage** d'autant que la dose thérapeutique est souvent infratoxique. La **toxicité** de la digoxine est la plupart du temps liée à un surdosage chronique.

Les **signes de surdosage** se manifestent par :

- des troubles **digestifs** (nausées, vomissements, diarrhées) représentant fréquemment les premiers symptômes de la toxicité digitalique;
- des troubles de la **vision** (halo coloré, dyschromatopsie), en particulier chez le sujet âgé, devant faire suspecter un surdosage;
- une **hyperexcitabilité ventriculaire**;
- des troubles **neuropsychiatriques** (convulsions, délire, hallucinations, psychose, céphalées), en particulier chez le sujet très âgé;
- une **thrombopénie**.

L'arrêt de la digoxine est indispensable en cas d'hyper-sensibilité ou de surdosage. Le **traitement du surdosage** comprend :

- la correction des troubles hydroélectrolytiques;
- la mise en place d'une sonde d'entraînement électrosytologique en cas de trouble majeur de la conduction;
- l'administration d'un inducteur enzymatique comme la phénytoïne (Dihydan®) en cas de trouble du rythme ventriculaire;
- l'injection d'atropine en cas de bradycardie excessive,
- une sérothérapie spécifique par anticorps antidigitaliques ovins (fragments Fab, Digifab® 80 mg, à réserver aux intoxications majeures avec pronostic vital engagé en raison de son coût élevé).

## Modalités de prescription

La dose journalière est variable d'un sujet à l'autre et adaptée en tenant compte de la fonction rénale, de l'âge (réduction de 50 % de la dose journalière chez l'insuffisant rénal ou le sujet âgé) et de la digoxinémie. Cependant, compte tenu du temps nécessaire à obtenir une concentration plasmatique efficace et stable, il est recommandé de débiter le traitement par une forte dose (dite « dose de charge ») jusqu'à 1 mg de digoxine, puis de poursuivre le traitement par des doses d'entretien journalières d'environ 0,25 mg par jour (tableau 1.13).

Lors de la prescription de digoxine, des précautions d'emploi doivent être prises :

- surveillance de la concentration plasmatique en digoxine;
- surveillance clinique et biologique étroite (ECG, kaliémie);

**Tableau 1.13. Spécialités à base de digoxine**

Spécialités	Forme	Dosage	Posologie quotidienne
Digoxine Nativelle®	cp séc	0,25 mg	<i>Dose d'attaque</i> : 2 à 4 cp en plusieurs prises <i>Dose d'entretien</i> : 1 cp/jour en 1 ou 2 prises
Hémigoxine Nativelle®	cp	0,125 mg	1 cp/jour
Digoxine Nativelle® soluté buvable	gouttes	5 µg/0,1 mL	
Digoxine Nativelle® soluté injectable IV adulte	sol inj IV	0,5 mg/2 mL	<i>Dose d'attaque</i> : 1 à 2 amp/jour <i>Dose d'entretien</i> : ½ à 1 amp, soit chaque jour soit 3 jours/semaine

- réduction de la posologie chez les sujets âgés, en cas d'insuffisance cardiaque évoluée, d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique, d'hypercalcémie, d'hypokaliémie, d'hypothyroïdie.



### À savoir

Le **dosage plasmatique** de la digoxine doit s'effectuer à jeun, après 4 demi-vies (à l'état d'équilibre), ce qui correspond à environ 1 semaine pour la digoxine, à distance de la prise (au moins 8 heures).

## Modalités pratiques et conseils au patient

### Voies d'administration

La digoxine est administrée par voie orale, ou par voie intraveineuse en cas d'urgence. Ne jamais administrer par voie intramusculaire.

### À quel moment administrer la digoxine *per os* ?

Prendre de préférence le traitement après le repas pour éviter une irritation gastrique.

## Que faire si le patient ne se rappelle plus s'il a pris son comprimé de digoxine ?

Dans le doute, attendre le lendemain pour administrer le comprimé pour éviter le risque d'un doublement de la dose.

## Traitement des troubles du rythme supraventriculaire

Bien que n'entrant pas dans la classification de Vaughan Williams des antiarythmiques, les digitaliques sont encore aujourd'hui utilisés dans les troubles du rythme. Ils n'auraient pas d'effet antiarythmique direct, mais ils améliorent la tolérance hémodynamique en ralentissant la fréquence ventriculaire.

## Traitement de l'insuffisance cardiaque

Les digitaliques sont indiqués dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, en cas d'altération de la fonction systolique. Toutefois, ils n'entraînent pas de diminution de la mortalité globale mais une baisse de la morbidité et une amélioration de la qualité de vie.

## Conditions particulières d'utilisation

- États pathologiques modifiant la biodisponibilité : syndrome de malabsorption intestinale.
- États pathologiques modifiant l'élimination : insuffisance rénale.
- États pathologiques modifiant la distribution : insuffisance cardiaque.
- Autres effets :
  - si hypothyroïdie = hypersensibilité à la digoxine ;
  - si troubles ioniques = potentialisation du risque arythmogène.

## Prescription de la digoxine chez le sujet âgé

Le traitement doit débuter par une posologie faible.

Le respect absolu des contre-indications est impératif ainsi qu'une surveillance étroite.

## Signes de surdosage

Les premiers signes cliniques qui signalent la toxicité de la digoxine sont les nausées et les vomissements, l'anorexie puis les troubles visuels.

## Que faire en cas de surdosage ?

Comme en cas d'hypersensibilité, l'arrêt des digitaliques est indispensable en cas de surdosage. Il convient de **se rendre aux urgences** ou de **contacter le Samu** (15 ou 112).

En pratique, lors d'un traitement par digoxine, il est important d'informer le patient et son entourage de la marge thérapeutique étroite et des effets indésirables graves et fréquents de la digoxine. Il convient d'effectuer une surveillance clinique minutieuse afin que soient repérés au plus tôt des signes d'alerte digestifs, neurologiques ou une bradycardie. Le dosage de la digoxinémie n'est pas toujours un signe d'alerte suffisant. La surveillance doit particulièrement être renforcée chez les patients insuffisants rénaux et les personnes âgées, et lors d'associations médicamenteuses à risque d'interaction.

## Pour en savoir plus

Haute Autorité de santé. Guide du parcours de soins : Insuffisance cardiaque. février 2012, téléchargeable sur le site Internet; [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

### ENTRAÎNEMENT Digoxine

#### QCM 1

Parmi les pathologies suivantes, lesquelles sont une indication pour la digoxine ?

- A Hypertension artérielle.
- B Troubles du rythme atriaux.
- C Insuffisance cardiaque congestive.
- D Post-infarctus du myocarde.
- E Arrêt cardiaque.

#### QCM 2

Quels examens doivent être réalisés dans le cadre de la surveillance du traitement aux digitaliques ?

- A Kaliémie.
- B ECG.
- C Dosage de la digoxine plasmatique.
- D Dosage de la digoxine urinaire.
- E Calcémie.

Continuez à vous entraîner en ligne.





# Antiarythmiques

Les mécanismes des troubles du rythme cardiaque sont nombreux. Leurs conséquences dépendent du contexte pathologique dans lequel ils surviennent mais peuvent parfois mettre en jeu le pronostic vital. De nombreux médicaments peuvent être proposés, mais aucun ne permet de contrôler totalement les arythmies. La prise en charge des troubles du rythme par les antiarythmiques n'est par ailleurs pas dénuée de risques (risque proarythmogène en particulier). La plupart des molécules sont anciennes et les dernières innovations thérapeutiques (dronédarone) n'ont pas apporté de bénéfice conséquent.

## Prérequis

### Physiologie cardiaque

Le rythme cardiaque normal (**potentiel d'action** cardiaque) naît dans des cellules dites « **automatiques** » (spontanément dépolarisée = cellules pacemaker) du nœud sinusal. Ces cellules sont principalement sous l'influence du système nerveux autonome mais aussi modulées par des hormones, la pression artérielle, la température, le pH, l'équilibre  $O_2/CO_2$ .

À partir du nœud sinusal, la **conduction** se fait de proche en proche et de façon radiaire dans les oreillettes, puis de façon séquentielle : le faisceau de His puis ses branches, le réseau de Purkinje et les cellules ventriculaires sont excités (figure 1.8). Physiologiquement, l'influx électrique se propage toujours dans le même sens (du nœud sinusal vers les cellules myocardiques). En situations pathologiques, des voies de conduction accessoires antérogrades (on parle aussi de **phénomènes de réentrées**) peuvent apparaître, entraînant une modification du rythme cardiaque (arythmie).

En dehors du nœud sinusal, il existe d'autres cellules automatiques dans le cœur et en pratique, n'importe quelle cellule, même non automatique, peut acquérir un automatisme anormal dans les cas pathologiques : essentiellement ischémie, intoxication par la digoxine, hypokaliémie, stimulation adrénergique excessive. On parle alors de **foyers ectopiques**.

Au repos, les cellules cardiaques sont polarisées du fait des gradients ioniques ( $K^+$  intracellulaire et  $Na^+$  extracellulaire). L'activité cardiaque électrique puis mécanique est dépendante des variations de concentrations ioniques de part et d'autre de la membrane cellulaire. Le potentiel d'ac-

tion correspond à la succession des variations de potentiel secondaires à un stimulus.

Ces mouvements ioniques s'effectuent par l'intermédiaire :

- des canaux, liés à la perméabilité sélective passive;
- des pompes (consommatrices d'énergie) :  $Na^+/K^+$ -ATPase,  $Ca^{2+}$  ATPase;
- des échanges, dépendants des concentrations ioniques.

Le **potentiel d'action (PA) cardiaque** (figure 1.9) se déroule en plusieurs phases :

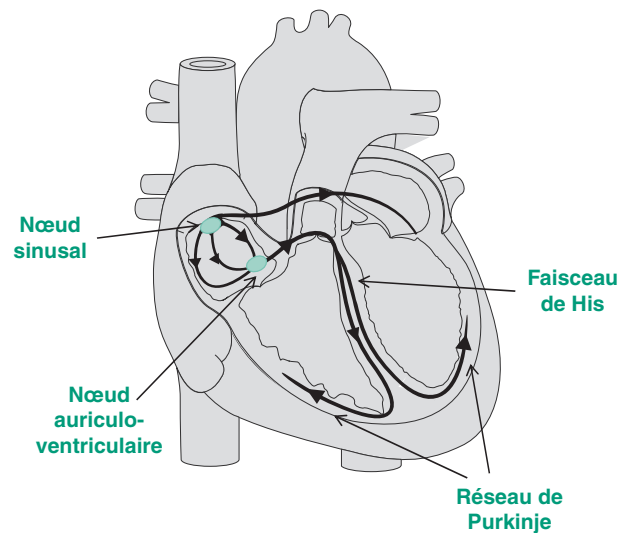


Figure 1.8

Anatomie du tissu de conduction cardiaque

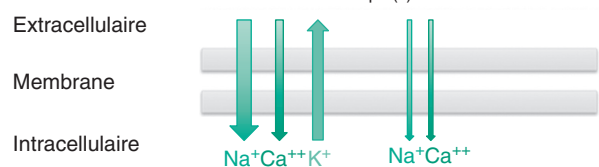
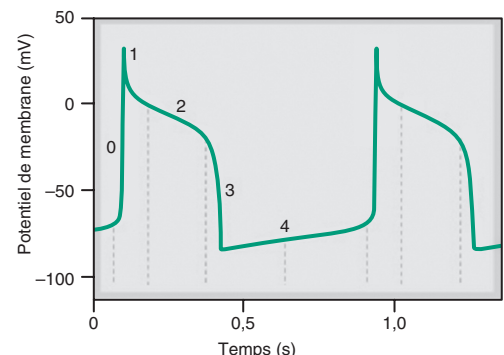


Figure 1.9

Potentiel d'action cardiaque

- le potentiel de  $-60$  mV est le potentiel seuil d'excitabilité qui déclenche la réponse propagée;
- la **phase 0 de dépolarisation rapide** correspond à une **entrée de sodium**. L'ouverture des canaux sodique est très courte (de l'ordre de la milliseconde), après quoi les canaux se trouvent en position inactivée. Le changement de potentiel entraîne secondairement l'ouverture d'autres canaux;
- la **phase 1 de repolarisation rapide** est due à une **entrée de calcium** *via* des canaux de type L et T;
- la **phase 2 de repolarisation lente** se présente sous forme d'un plateau avec une **entrée du calcium**;
- la **phase 3 de repolarisation** est progressive avec une **sortie de potassium (courant rectifiant)**. Ceci est valable pour un  $K^+$  extracellulaire aux alentours de  $4$  mM (concentration physiologique). Si le  $K^+$  extracellulaire augmente à  $10$  mM (insuffisance rénale, ischémie cardiaque), le potentiel d'équilibre du  $K^+$  tombe à  $-70$  mV, donc au-dessus du potentiel seuil d'excitabilité, entraînant un risque de troubles du rythme;
- la **phase 4 de dépolarisation diastolique lente** (diastole électrique, également appelée **courant If**), ne s'observe que dans les cellules du nœud sinusal et du nœud auriculoventriculaire. Dans les autres cellules cardiaques (fibres à réponse rapide), le PA ne présente que quatre phases (0, 1, 2, 3 = systole électrique). C'est la phase 4 qui est à l'origine des propriétés d'automatisme des cellules du tissu nodal (**pacemaker**).



### À savoir

La concentration extracellulaire de  $K^+$  est l'un des principaux déterminants du potentiel de repos. Ceci explique les potentielles anomalies du rythme cardiaque associées à la prise de médicament modifiant la kaliémie (ex. : diurétiques, glucocorticoïdes, etc.).

Le rythme cardiaque est sous la dépendance de la vitesse de dépolarisation et de repolarisation des cellules du foyer rythmique. Pendant le développement du PA, la cellule devient inexcitable, c'est la **période réfractaire**. La période réfractaire totale s'étend entre deux potentiels de repos.

Le rythme cardiaque est également sous le contrôle du système nerveux autonome :

- le système nerveux sympathique (noradrénaline) ou cardioaccélérateur a des effets :
  - **chronotrope positif** (Fc), accélération de l'automatisme par accentuation de la pente de dépolarisation diastolique (phase 4, courant If),

- **inotrope positif** (contractilité), augmentation de l'excitabilité des cellules myocardiques,
  - **dromotrope positif** (conductibilité, accélération auriculoventriculaire);
- le système parasympathique (acétylcholine) ou cardio-inhibiteur intervient majoritairement au repos. À l'inverse du système sympathique, on observe des effets :
  - **chronotrope négatif** (ralentissement de l'automatisme sinusal par réduction de la pente de dépolarisation diastolique),
  - **dromotrope négatif** (ralentissement de la conduction auriculoventriculaire),
  - **bathmotrope positif** (augmentation de l'excitabilité par diminution de la période réfractaire). Ceci peut entraîner des arythmies d'origine vagale (ex. : malaise vagal = syncope),
  - **inotrope négatif** (réduction du plateau du potentiel d'action principalement au niveau auriculaire car l'innervation parasympathique est faible au niveau des ventricules).

## Mécanismes d'action/ Classification

Les antiarythmiques sont des substances qui modifient les propriétés électrophysiologiques cardiaques en agissant sur la cinétique transmembranaire des ions (tableau 1.14), soit directement (ex. : inhibiteur des canaux calciques ou sodiques), soit indirectement (ex. : bêtabloquants).



Les médicaments utilisés pour réduire ou prévenir les troubles du rythme cardiaque sont classés selon la **classification de Vaughan Williams**, proposée en 1970, se basant sur les effets électrophysiologiques des différentes molécules. Cette classification est la plus universellement acceptée mais elle se base sur des observations *in vitro*. Elle est donnée à titre indicatif et n'a pas d'application clinique directe.

### Classe I : inhibiteurs des canaux sodiques rapides (stabilisants de membrane)

- Ils agissent préférentiellement sur la phase 0 du PA.
- Ils diminuent la vitesse de dépolarisation initiale du potentiel d'action, ce qui ralentit la vitesse de conduction de l'influx électrique.
- Ils suppriment les centres anormaux (ectopiques) d'automatisme dans les cellules rapides qui dépendent plus du courant sodique.

- Ils augmentent le seuil d'excitabilité et ainsi le seuil de fibrillation, prévenant ainsi les fibrillations auriculaire ou ventriculaire.
- Ils prolongent la période réfractaire effective.
- Ils ont pour la plupart des propriétés inotropes négatives → conséquences néfastes en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche.
- Ils sont classés en trois sous-classes selon leur action sur la durée du PA (en relation avec une action associée variable sur les canaux potassiques).
- **Sous-classe Ia** : allongement de la durée du PA :
  - hydroquinidine (Sérécor®);
  - disopyramide (Isorythm®, Rythmodan®).
- **Sous-classe Ib** : raccourcissement de la durée du PA :
  - lidocaïne (Xylocard®);
  - phénytoïne (Dilantin®);
  - mexilétine (Mexiletine AP-HP®).
- **Sous-classe Ic** : sans effet sur la durée du PA :
  - cibenzoline (Cipralan®);
  - flécaïnide (Flécaïne®);
  - propafénone (Rythmol®).



### À noter

Le disopyramide possède aussi des propriétés anticholinergiques et la propafénone a également des propriétés bêtabloquantes.

## Classe II : bêtabloquants

En antagonisant la stimulation bêta-adrénergique, ces molécules :

- ralentissent la fréquence ventriculaire au cours de la fibrillation auriculaire;
- préviennent les arythmies ventriculaires graves favorisées par la stimulation sympathique (ex. : ischémie, post-infarctus, insuffisance cardiaque) par réduction de l'activité des foyers ectopiques ventriculaires (cf. « Bêtabloquants »).

Certaines molécules présentent par ailleurs des propriétés stabilisatrices de membranes (ex. : propranolol), notamment pour les dosages les plus forts. Ils augmentent ainsi la période réfractaire et inhibent les phénomènes de réentrées.

Tous les bêtabloquants ne sont pas indiqués pour la prise en charge des troubles du rythme (tableau 1.14), et on évitera les formes à libération prolongée, moins maniables en cas de troubles du rythme.

## Classe III : bloqueurs des canaux potassiques

En prolongeant la durée de la phase 3 de repolarisation, ces antiarythmiques vont prolonger la durée du PA. Cette classe comprend trois molécules :

- **l'amiodarone** (Cordarone®) : en bloquant les canaux potassiques, elle prolonge la durée du potentiel d'action en retardant la repolarisation, mais elle inhibe également partiellement les canaux sodiques. Ces deux actions rendent compte de la prolongation de la période réfractaire. Ainsi, l'amiodarone ralentit l'automatisme sinusal et freine la conduction auriculoventriculaire. Elle se comporte enfin comme un antagoniste non compétitif des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques. Son efficacité antiarythmique a été largement démontrée à l'étage auriculaire et ventriculaire. C'est le chef de file des antiarythmiques de classe III et c'est également la seule molécule ayant une efficacité démontrée sur la mortalité. C'est une substance iodée. Enfin, elle présente l'avantage majeur de ne pas induire d'effet inotrope négatif;
- le **sotalol** (Sotalex®) est un bêtabloquant particulier. Il appartient à la fois à la classe II et à la classe III des antiarythmiques, car en plus de son effet antagoniste sur les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques, il présente des propriétés antiarythmiques proches de celles de l'amiodarone, prolongeant la durée des potentiels d'action cardiaques;
- la **dronédarone** (Multaq®) est un antiarythmique plus récent, non iodé, dont le mécanisme d'action est proche de celui de l'amiodarone. Cependant, la dronédarone présente également des propriétés des médicaments de classe Ib (inhibiteur du courant sodique), II (antagoniste non compétitif des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques) et IV (inhibiteur calcique), ainsi que la capacité à diminuer la pression artérielle (activation de la voie du NO) et la contractilité myocardique.

## Classe IV : inhibiteurs calciques non dihydropiridine

Uniquement diltiazem et vérapamil dotés d'un effet bradycardisant (cf. « Inhibiteurs calciques »). Ils exercent leur effet antiarythmique en bloquant le courant calcique lent entrant (phases 1 et 2 du PA), principalement dans les fibres myocardiques à PA lent du nœud sinusal et du nœud auriculoventriculaire, ce qui permet de réduire la vitesse de conduction dans les oreillettes. Le vérapamil est par ailleurs inotrope négatif.

### Les antiarythmiques non classés

#### Adénosine (Krenosin®)

En se liant à ses récepteurs A1 et A2, l'adénosine entraîne un puissant effet vagomimétique capable d'interrompre une tachycardie par réentrée intranodale. Réservée à l'usage hospitalier, l'adénosine est injectée en bolus intraveineux pour le traitement des tachycardies supraventriculaires, jonctionnelles et le syndrome de Wolff-Parkinson-White. Il existe de nombreuses contre-indications à son utilisation (asthme, BPCO, angor, bradycardie sévère, hypotension artérielle, etc.).

#### Digoxine (Digoxine®)

En bloquant la pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase, la digoxine (cf. fiche correspondante) entraîne une accumulation de Na<sup>+</sup> dans les myocytes, ce qui favorise les échanges Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> et augmente la concentration intracellulaire de Ca<sup>2+</sup>. En fonction du tissu (tissu de conduction ou myocardique), la digoxine entraîne des effets chronotrope et dromotrope négatifs et des effets bathmotrope et inotrope positifs. Ainsi, la digoxine est administrée pour ralentir la fréquence ventriculaire en cas de tachycardie supraventriculaire (éventuellement en association avec une molécule de classe I ou de classe III). La digoxine est formellement contre-indiquée en cas de voie accessoire et de troubles conductifs sévères non appareillés.

## Pharmacocinétique

La pharmacocinétique des antiarythmiques diffère selon les molécules. En particulier, leur demi-vie peut aller de

quelques minutes (lidocaïne) à plusieurs mois (amiodarone) (tableau 1.15).

## Indications

### Classe I

- Prévention des récurrences de fibrillation auriculaire (FA).
- Traitement et prévention des arythmies supraventriculaires et ventriculaires (en absence de dysfonction ventriculaire gauche).



#### À savoir

La lidocaïne est le traitement de choix pour les arythmies ventriculaires survenant lors de l'infarctus du myocarde aigu ou après une chirurgie cardiaque.

La phénytoïne constitue le traitement des arythmies secondaires à l'intoxication digitalique.

### Classe II

- Traitement ou prévention des troubles du rythme induits par une activité sympathique : arythmie d'effort, en particulier tachycardies sinusales (par d'effet dromotrope négatif) déclenchée par les manifestations anxieuses ou l'hyperthyroïdie.

Tableau 1.15. Pharmacocinétique des principaux antiarythmiques

Molécules	Effet <i>per os</i>	Absorption	Biodisponibilité	Métabolites actifs	Demi-vie	Élimination
disopyramide	1 à 2 h	Forme rapide ou LP	90 à 100 %	N-mono-déalkyl-disopyramide	4 à 8 h	urinaire
hydroquinidine	2 h	forme LP	70 à 85 %	–	8 h	urinaire
lidocaïne	voie parentérale car effet de premier passage hépatique > 70 %				10 min à 2 h	fécale
flécaïnide	3 h	Forme orale rapide ou LP, forme injectable	95 %	–	14 h	urinaire
propafénone	3 h	Rapide et complète	100 %	Plusieurs	4 h	mixte
amiodarone	plusieurs jours	lente et incomplète	30 à 80 % Très liposoluble, forte diffusion tissulaire	N-déséthyl-amiodarone	20 à 100 jours	fécale
sotalol	2,5 à 4 h	Forme orale	90 %	–	10 à 20 h	urinaire
Bêtabloquants, inhibiteurs calciques non dihydropiridine et digoxine (Voir fiches correspondantes).						

- Réduction de la mortalité totale et subite après infarctus du myocarde.
- Prévention des troubles du rythme ventriculaire chez les patients survivants d'arrêt cardiaque (absence d'étude contrôlée), chez les coronariens ou en post-IDM.
- Ralentissement de la fréquence ventriculaire au cours de la FA, traitement ou prévention des extrasystoles et tachycardies supraventriculaires ou ventriculaires.

## Classe III

- Prévention des récives de FA.
- Traitement et prévention des arythmies atriales, jonctionnelles, ventriculaires (extrasystoles, tachycardies) aussi bien chez le fœtus, l'enfant ou l'adulte.
- Diminution de la mort subite chez les patients à haut risque d'arythmie ventriculaire après infarctus du myocarde (prophylaxie primaire).



### À savoir

L'**amiodarone**, du fait de son efficacité à tous les étages (auriculaire, jonctionnel, ventriculaire) et de sa bonne tolérance cardiaque (utilisable en cas de dysfonction ventriculaire gauche), est l'un des antiarythmiques les plus utilisés.

La **dronédarone** a une indication très restreinte : maintien du rythme sinusal après cardioversion réussie chez les patients adultes cliniquement stables (pas d'HTA ou de dysfonction ventriculaire), atteints de FA paroxystique ou persistante (mais pas permanente). Elle n'est jamais utilisée en première intention.

## Classe IV

- Traitement des tachycardies jonctionnelles.
- Ralentissement de la fréquence ventriculaire au cours de la FA.
- Réduction des arythmies ventriculaires par surcharge calcique intracellulaire.

## Effets indésirables

### Classe I

- Effet proarythmogène de type torsades de pointes (classe Ia) dû au blocage des canaux cardiaques hERG1 (responsable du courant potassique rectifiant). Ce risque est majoré en cas d'hypokaliémie.

- Effet inotrope négatif par diminution de la concentration de calcium intracellulaire.
- Effets anticholinergiques (disopyramide).
- Toxicité neurologique : sensations vertigineuses, paresthésie, diplopie, somnolence, crise d'épilepsie et coma (lidocaïne), vision floue, céphalées, ataxie (flécaïnide).
- Effets digestifs : gastralgies, nausées, constipation ou diarrhée (renforçant le déficit potassique d'où le risque de torsades de pointe).
- Effets allergiques (10 jours au plus tard) avec fièvre, réactions cutanées, bronchospasme, parfois collapsus cardiovasculaire (gélule-test administrée en milieu hospitalier pour l'hydroquinidine).



### À savoir

La **torsade de pointe** est une forme particulière de tachycardie ventriculaire, due à un trouble de la repolarisation ventriculaire qui devient retardée (espace QT allongé) et caractérisée par la perte de la synchronisation sinusoventriculaire. La torsade de pointe peut évoluer spontanément vers la rémission ou vers la tachycardie ventriculaire (parfois mortelle). La bradycardie, l'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie sont des facteurs favorisants.

## Classe II

- Effets directs : bradycardie excessive, bloc auriculoventriculaire, aggravation d'une insuffisance cardiaque pour certains bêtabloquants, effet rebond.
- Effets indirects : syndrome de Raynaud, aggravation d'une artériopathie périphérique, bronchospasme, insomnies ou cauchemars

## Classe III (sont décrits principalement les effets secondaires à l'utilisation de l'amiodarone)

- Effets **dose-dépendants** :
  - dépôts cornéens, pigmentation cutanée (teint grisâtre), photosensibilisation;
  - élévation des transaminases aux fortes doses (> 600 mg/j) et rares hépatites;
  - bradycardie sinusale;
  - effet proarythmogène (torsades de pointe) surtout avec le sotalol (blocage des canaux hERG1).

- Effets **dose-indépendants** :
  - dysthyroïdie de type hyper- ou hypothyroïdie principalement (par apport d'iode avec l'amiodarone);
  - neuropathie périphérique, toxicité du nerf optique, troubles du sommeil;
  - fibrose pulmonaire (pneumopathie interstitielle) réversible à l'arrêt du traitement;
  - troubles gastro-intestinaux;
  - risques de veinites ou de thrombophlébites pour la forme IV.

## Classe IV

- Effets cardiaques : dépression de la fonction sinusale et de la conduction, bradycardie sinusale, risque de bloc sinoauriculaire ou auriculoventriculaire, action inotrope négative et hypotensive sous vérapamil (entraînant des œdèmes insensibles aux diurétiques).
- Céphalées, asthénie, insomnie, rashes cutanés.
- Troubles digestifs : constipation, surtout avec vérapamil, ou diarrhée.
- Syndrome parkinsonien (diltiazem).

## Contre-indications

- Infarctus du myocarde aigu ou ancien, bloc auriculoventriculaire des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> degrés, bloc de branche, maladie de l'oreillette, allongement espace QT préexistant, torsade de pointe : **classe I, amiodarone, dronédarone**.
- Insuffisance cardiaque : **classe I, dronédarone**.
- Intoxication à la digoxine : **hydroquinidine, propafénone**.
- CI spécifiques au **dysopyramide** : glaucome ou adénome de prostate, myasthénie.
- CI spécifiques à **l'amiodarone** : bradycardie sinusale, pathologie sinusale non appareillée, hyperthyroïdie, allergie à l'iode.
- Grossesse et allaitement pour la plupart des molécules.
- Insuffisance hépatique ou rénale : **disopyramide** (forme LP uniquement), **propafénone, dronédarone**.
- + contre-indications spécifiques de classes (bêtabloquants, inhibiteurs calciques → voir chapitres correspondants).

## Interactions médicamenteuses

- **Antiarythmiques** : l'association de plusieurs antiarythmiques est délicate, voire dangereuse dans le cas

des molécules augmentant le risque de torsade de pointe (allongement de l'espace QT). Ainsi, **quatre molécules sont contre-indiquées en association : disopyramide, hydroquinidine, amiodarone et sotalol**.

- **Autres médicaments** susceptibles de potentialiser ou d'induire des **torsades de pointe** (association contre-indiquée ou déconseillée selon les molécules) :
  - antihistaminiques H<sub>1</sub> (ex. : mizolastine, etc.);
  - anti-infectieux (ex. : chloroquine, érythromycine, spiramycine, halofantrine, etc.);
  - neuroleptiques (ex. : sulpiride, chlorpromazine, etc.);
  - méthadone.
- **Médicaments hypokaliémiants** (diurétiques hypokaliémiants, laxatifs stimulants, amphotéricine B par voie IV, glucocorticoïdes par voie générale) : ils augmentent le risque de torsades de pointe → association déconseillée avec les antiarythmiques torsadogènes (classes I et III).
- **Médicaments bradycardisants** (digoxine, bêtabloquants, diltiazem, vérapamil) : augmentation du risque de troubles de la conduction et de bloc auriculoventriculaire.
- **Bêtabloquant dans l'insuffisance cardiaque** (bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol) : risque de majoration de l'effet inotrope négatif induit par les antiarythmiques concernés (majoritairement classe I) et risque de décompensation cardiaque.
- **Antivitamine K, dabigatran** (avec amiodarone et dronédarone) : amplification de l'effet anticoagulant → renforcer le contrôle de l'INR pour les AVK, association dronédarone/dabigatran contre-indiquée.
- **Médicaments à base d'iode** : risque d'interaction avec l'amiodarone.
- **Médicaments atropiniques** : majoration des effets anticholinergiques avec le disopyramide.



### À noter

L'amiodarone est légèrement inhibiteur enzymatique. Il y a donc un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques et des effets indésirables des médicaments associés (ciclosporine, tacrolimus, lidocaïne, simvastatine).

La dronédarone est un inhibiteur modéré du CYP3A4, un inhibiteur faible du CYP2D6 et un inhibiteur puissant de la glycoprotéine P (P-gp). Ces effets sont potentiellement à l'origine d'interactions médicamenteuses avec notamment la digoxine, le dabigatran, les AVK.

Interactions médicamenteuses des antiarythmiques de classes II, IV et de la digoxine → voir chapitres correspondants.

## Surveillance des antiarythmiques

- Surveiller la **fréquence et le rythme cardiaque** (pouls à l'artère radiale, auscultation cardiaque, ECG). Une bradycardie peut indiquer un collapsus cardiaque imminent.
- Surveiller la **pression artérielle**. Certains antiarythmiques peuvent entraîner une hypotension artérielle et un collapsus.
- Détecter une **insuffisance cardiaque** due aux effets inotropes négatifs de la plupart des antiarythmiques (sauf amiodarone), caractérisée par un pouls rapide et filant, une pression artérielle en baisse, des extrémités froides et marbrées, une diurèse abaissée.
- Rechercher une **hypersensibilité à l'hydroquinidine** qui se manifeste par des symptômes respiratoires et tégumentaires (fièvre, hypotension, purpura, rash cutané). Ce risque est limité par l'administration d'une gélule-test.
- Effectuer une surveillance **ophtalmologique** prenant en compte le risque d'hypertension oculaire en cas de glaucome à angle fermé avec le disopyramide ou la survenue de dépôts cornéens avec l'amiodarone.
- Surveiller régulièrement le taux sanguin des **hormones thyroïdiennes** T3 et T4 avec l'amiodarone.
- Surveiller régulièrement la **fonction respiratoire** (annuelle par des radiographies) car il y a un risque de fibrose (notamment insidieux chez le sujet âgé) et un risque de pneumopathie interstitielle avec l'amiodarone et la dronedarone.

## Choix d'un antiarythmique

L'utilisation des antiarythmiques repose sur le respect de cinq grandes règles générales :

- **La spécificité d'action** des antiarythmiques : en fonction de ses propriétés électrophysiologiques, chaque molécule a des indications privilégiées : arythmie supraventriculaire, ventriculaire. Le choix doit donc s'appuyer sur le type de l'arythmie et son mécanisme préjugé.
- **La durée d'action** : c'est un élément important à prendre en considération car il conditionne le délai et l'efficacité par rapport à la première prise, donc le temps minimal à attendre avant de juger de l'inefficacité du produit (en règle 5 demi-vies), et en sens inverse le temps d'élimination du

produit. Cette durée d'action pourra être modifiée si les voies métaboliques d'élimination habituelle (rénale ou hépatique) sont perturbées, entraînant alors un risque d'accumulation. Enfin, cette durée d'action conditionne l'espacement des prises quotidiennes (cf. tableau 1.14).

- **Les effets secondaires cardiaques**, de loin les plus graves, dominés par le caractère inotrope négatif de pratiquement tous les antiarythmiques, ce qui impose une utilisation particulièrement prudente en cas de dysfonction ventriculaire gauche. La plupart sont également dépresseurs de la fonction sinusale et de la conduction. Enfin, dans certains cas, ils peuvent avoir un effet inverse de celui désiré, c'est-à-dire un effet proarythmique, aggravant une arythmie préexistante, ou induisant un nouveau trouble du rythme.
- **La toxicité extracardiaque**, spécifique pour chacune des classes, le plus souvent mineure (troubles digestifs) parfois sévère (hyperthyroïdie avec l'amiodarone).
- **Les formes injectables** sont le plus souvent d'un maniement délicat en raison d'effets inotropes et chronotropes négatifs très puissants. L'usage des antiarythmiques par voies IV doit être réservé aux milieux de réanimation sous stricte surveillance hémodynamique et électrique.



### À noter

Les traitements non médicamenteux des arythmies cardiaques comprennent l'électrothérapie (défibrillateur pouvant être implantable ou par choc électrique externe [150 à 400 joules, on parle également de cardioversion] en cas de fibrillation ventriculaire), l'électrostimulation et la chirurgie, de plus en plus supplantée par l'ablation endocavitaires (ablation par radiofréquence ou cryoablation des foyers ectopiques).

### Quel antiarythmique dans la fibrillation atriale ?

- Absence de cardiopathie :
  - première intention : flécaïnide (ou autre classe Ia ou Ic) ou sotalol;
  - seconde intention : amiodarone.
- HTA sans hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) :
  - première intention : flécaïnide (ou autre classe Ia ou Ic) ou sotalol;
  - seconde intention : amiodarone.
- HTA avec HVG : amiodarone (ou sotalol).
- Coronaropathie :
  - première intention : sotalol;
  - seconde intention : amiodarone.
- Insuffisance cardiaque : amiodarone, voire digoxine.

## Associations d'antiarythmiques

**Les associations d'antiarythmiques** (tableau 1.16) doivent être évitées. Toutefois, dans certains cas particuliers, le traitement d'une arythmie peut conduire à utiliser deux molécules. **La plus grande prudence** s'impose alors et cette bithérapie doit respecter certaines règles :

- s'assurer que l'antiarythmique est utilisé à la bonne posologie (dosage plasmatique);
- s'assurer qu'il n'est pas responsable d'un effet proarythmique;
- ne pas associer deux antiarythmiques d'une même classe ou sous-classe.

## Modalités d'utilisation et conseils au patient

Les antiarythmiques sont des médicaments ayant une **marge thérapeutique étroite** (les doses thérapeutiques sont voisines des doses toxiques). Leur prescription impose le respect de règles très strictes.

Les propriétés, efficacité et effets secondaires varient selon le produit, et selon la classe pharmacologique (I, II, III ou IV) à laquelle ils appartiennent.

L'administration d'antiarythmiques peut paradoxalement provoquer des troubles rythmiques (différents), ou

**Tableau 1.16. Associations d'antiarythmiques**

Associations possibles	
– hydroquinidine et bêtabloquants (sauf sotalol) – digoxine et bêtabloquants – digoxine et amiodarone – digoxine et vérapamil – flécaïnide et bêtabloquants – flécaïnide et amiodarone – flécaïnide et digoxine	
Associations dangereuses	Associations contre-indiquées
– bêtabloquants (sauf sotalol) et amiodarone – bêtabloquants et vérapamil – amiodarone et vérapamil – cibenzoline et bêtabloquants – propafénone et bêtabloquants – disopyramide et vérapamil	– amiodarone et sotalol – amiodarone et hydroquinidine – amiodarone et disopyramide – hydroquinidine et sotalol – hydroquinidine et disopyramide – disopyramide et sotalol

aggraver l'arythmie initiale, effets communément décrits sous la dénomination d'effets **arythmogènes ou proarythmiques**. Il a été rapporté des fibrillations ventriculaires ou des torsades de pointe sous traitement par hydroquinidine, disopyramide, sotalol ou amiodarone. Cet effet proarythmique semble survenir surtout au début du traitement, ce qui impose d'être particulièrement vigilant pendant cette période.

Les antiarythmiques sont utilisés :

- pour **arrêter** un trouble du rythme aigu;
- pour **prévenir** une récurrence de trouble du rythme.

**Le traitement antiarythmique doit tenir compte :**

- de l'arythmie (en particulier du dysfonctionnement ventriculaire);
- de l'existence de troubles de la conduction;
- des circonstances déclenchantes (ischémie, intoxication digitalique, influence du système nerveux autonome);
- de la nature de la cardiopathie préexistante aux troubles du rythme;
- du contexte extracardiaque (insuffisance rénale et hépatique, dysthyroïdie).

**Conseils au patient :**

- limiter la consommation de thé et de café en cas de troubles du rythme;
- arrêter le tabac;
- pratiquer une activité sportive quand la fonction cardiaque est suffisante (marche, vélo, natation, ski de fond);
- ne jamais arrêter le traitement antiarythmique sans avis médical;
- avant tout début de traitement, informer le médecin des médicaments pris (interactions médicamenteuses);
- être vigilant en cas d'intervention chirurgicale, de désir de grossesse ou d'allaitement;
- éviter l'exposition solaire lors du traitement par amiodarone car risque de photosensibilisation.

## Pour en savoir plus

ESC. Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation : an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation, developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012; 14(10) : 1385–413.

Haute Autorité de santé. Guide affection longue durée : Troubles du rythme ventriculaire graves chroniques, juillet 2009.

Haute Autorité de santé. Guide affection longue durée : Fibrillation auriculaire; novembre, 2009.



## ENTRAÎNEMENT Antiarythmiques

### QCM 1

Parmi les types d'antiarythmiques suivants, lesquels peuvent engendrer des torsades de pointe ?

- A Classe I.
- B Classe II.
- C Classe III.
- D Classe IV.
- E Digoxine.

### QCM 2

Parmi les examens suivants, lequel (lesquels) n'est (ne sont) pas nécessaire(s) en routine chez les patients traités par des antiarythmiques ?

- A Radio thoracique.
- B Dosage des hormones thyroïdiennes.
- C Électrocardiogramme.
- D Dosage des troponines.
- E Numération plaquettaire.



Pour continuer à vous entraîner en ligne.



Pour accéder au [tableau 1.14](#), « Principaux antiarythmiques ».



## Bloqueur du courant $I_f$

La maladie coronarienne est la cardiopathie la plus fréquente, entraînant plus de 30 000 décès chaque année en France. Si les bêtabloquants constituent le traitement de choix pour ralentir la fréquence cardiaque, leur iatrogénie ou leurs contre-indications nombreuses imposent parfois d'avoir recours à un traitement alternatif (seconde intention). Ainsi, un bloqueur du courant  $I_f$ , l'ivabradine, a été autorisé en France en 2005. Plus récemment, l'ivabradine a obtenu une AMM dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque. Il est désormais proposé d'associer bêtabloquants et ivabradine pour renforcer la protection cardiaque dans les deux pathologies.

### Mode d'action/Propriétés pharmacologiques

L'ischémie coronarienne se traduit par une oxygénation insuffisante du cœur. Elle est due à une diminution du diamètre des coronaires induite par la formation de plaque d'athérome. Les bêtabloquants constituent le traitement de fond de première intention de l'angor. En réduisant la fréquence cardiaque, ils permettent de diminuer le travail du cœur et donc les besoins en oxygène. Néanmoins, les bêtabloquants s'accompagnent d'effets indésirables tels que l'hypotension orthostatique ou l'effet inotrope négatif. C'est pourquoi, la recherche s'est orientée vers le développement d'une nouvelle classe d'anti-ischémique possédant une action sélective sur la fréquence cardiaque : les bloqueurs du courant  $I_f$ .

La fréquence cardiaque est sous la dépendance des potentiels d'action cardiaques impulsés par le nœud sinusal et véhiculés par le tissu nodal. Le nœud sinusal, véritable pacemaker physiologique générant des dépolarisations électriques, est responsable de l'automatisme cardiaque. Différents récepteurs et canaux ioniques à la surface des cellules du nœud sinusal permettent de contrôler cet automatisme cardiaque, sous le contrôle du système nerveux

autonome. En particulier, les canaux  $f$  activés par hyperpolarisation et sensibles aux nucléotides cycliques intracellulaires (ou HCN pour *Hyperpolarisation-activated Cyclic Nucleotide-gated*), canaux cationiques non sélectifs, jouent un rôle important en générant le courant  $I_f$ . Il s'agit d'un courant mixte  $Na^+$  et  $K^+$ , activé uniquement lors de la diastole et par hyperpolarisation avec un potentiel seuil de  $-40$  à  $-50$  mV. Son nom :  $I_f$ , avec « f » pour « funny », provient d'ailleurs de ces deux propriétés inhabituelles. Le courant  $I_f$  est sous le contrôle du système nerveux autonome grâce à la voie de l'AMPc, messenger cellulaire qui active ou inhibe les différents canaux de la cellule sinusale, dont les canaux  $f$ . Ainsi le courant  $I_f$  contrôle la dépolarisation diastolique lente au niveau du nœud sinusal, régulant exclusivement la fréquence cardiaque.

En se liant spécifiquement aux canaux  $f$ , l'ivabradine (tableau 1.17) inhibe sélectivement le courant pacemaker  $I_f$  du nœud sinusal et réduit ainsi la fréquence cardiaque (figure 1.10).



#### À noter

L'ivabradine ne présente pas d'effet inotrope négatif comme il peut se produire avec certains médicaments bradycardisants (bêtabloquants), ni d'effet sur la pression artérielle.

L'ivabradine est un anti-ischémique qui diminue spécifiquement la fréquence cardiaque (**effet chronotrope négatif**) sans inotropisme négatif (réduction de la force de contraction cardiaque). Ceci a pour conséquences de diminuer le travail du cœur et sa consommation en oxygène, mais également d'augmenter les apports en oxygène en augmentant la durée de la diastole nécessaire à la perfusion des coronaires, et donc de permettre une meilleure adaptation à l'effort.

Tableau 1.17. Inhibiteur du courant  $I_f$

DCI	Spécialité	Présentation	Posologie	Demi-vie (heures)
ivabradine	Procoralan®	cp pell à 5 ou 7,5 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Maladie coronarienne : 5 mg matin et soir pendant 4 semaines puis la posologie peut varier de 2,5 mg (si la fréquence cardiaque est inférieure à 50 bpm) à 7,5 mg matin et soir</li> <li>– Insuffisance cardiaque : 5 mg matin et soir pendant 4 semaines puis la posologie peut varier de 2,5 mg (si la fréquence cardiaque est inférieure à 60 bpm) à 7,5 mg matin et soir</li> </ul>	11

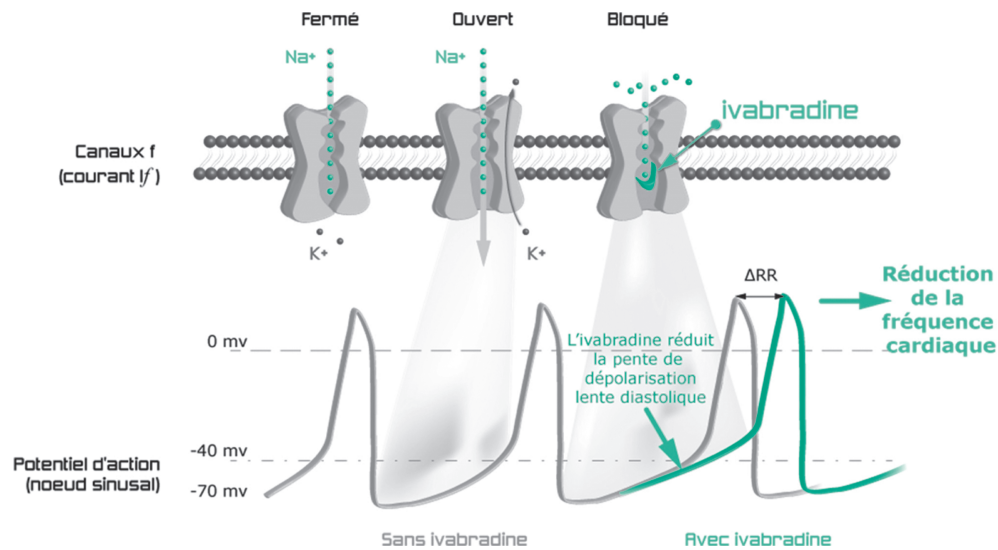


Figure 1.10

**Action de l'ivabradine sur la fréquence cardiaque**

D'après Canet E, Lerebours G, Vilaine JP, Innovation in coronary artery disease and heart failure : clinical benefits of pure heart rate reduction with ivabradine. Ann NY Acad. Sci. 2011; 1222 : 90-9.

**Tableau 1.18. Pharmacocinétique de l'ivabradine**

Biodisponibilité	40 %
Liaison aux protéines plasmatiques	70 %
Métabolisme hépatique	CYP 3A4
Élimination	50 % par voie biliaire et 50 % par voie urinaire
Demi-vie	11 h

Le métabolisme hépatique important de l'ivabradine amène à le contre-indiquer en cas d'insuffisance hépatique sévère ou avec des médicaments inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques (tableau 1.18).

## Indications

### Traitement de la maladie coronaire

Traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal :

- chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants (10 à 20 % des angoreux);
- en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de

bêtabloquants, et dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 bpm.

## Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique

L'ivabradine est indiquée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique, chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75 bpm, en association au traitement standard comprenant les bêtabloquants, ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants.

## Effets indésirables

L'effet secondaire rapporté le plus fréquemment avec l'ivabradine concerne l'apparition de phosphènes, phénomènes lumineux décrits comme une luminosité transitoirement augmentée dans une zone limitée du champ visuel (tableau 1.19). En effet, l'ivabradine interagit avec le courant rétinien  $I_h$ , s'apparentant au courant  $I_f$ , ce qui peut être à l'origine des phosphènes.

Un surdosage peut provoquer une bradycardie sévère et prolongée. Celle-ci doit être traitée de façon symptomatique par bêtabloquant (isoprénaline voie IV) en milieu

**Tableau 1.19. Effets indésirables de l'ivabradine**

Types	Fréquence	Effets
Affections oculaires	Très fréquent ( $\geq 10\%$ )	Phénomènes lumineux (phosphènes)
	Fréquent (1 % à 10 %)	Vision trouble
Affections cardiaques	Fréquent	Bradycardie
		Bloc auriculoventriculaire du 1 <sup>er</sup> degré (BAV I – allongement de l'intervalle PQ à l'ECG)
	Peu fréquent (0,1 % à 1 %)	Extrasystoles ventriculaires Palpitations, extrasystoles supraventriculaires
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Nausées
		Constipation
		Diarrhée
Troubles généraux	Fréquent	Céphalées, généralement pendant le premier mois de traitement
		Sensations vertigineuses, probablement liées à la bradycardie
	Peu fréquent	Dyspnée
		Crampes musculaires
Anomalies biologiques	Peu fréquent	Hyperuricémie
		Éosinophilie
		Élévation de la créatininémie

spécialisé. Une sonde d'entraînement électrosystolique cardiaque temporaire pourra être mise en place si besoin.

## Contre-indications et précautions d'emploi

### Contre-indications

- Bradycardie importante (< 60 bpm).
- Choc cardiogénique.
- Insuffisance cardiaque instable ou aiguë.
- Infarctus aigu du myocarde.
- Angor instable.
- Hypotension sévère (< 90/50 mmHg).
- Maladie du sinus (« sick sinus syndrome »).
- Troubles du rythme : bloc sinoauriculaire, bloc auriculoventriculaire du 3<sup>e</sup> degré.
- Patient pacemaker-dépendant.
- Insuffisance hépatique sévère.

### Précautions d'emploi

- Symptômes liés à la bradycardie (vertiges, fatigue, hypotension).

- Hypotension légère à modérée.
- Insuffisance hépatique modérée.
- Insuffisance rénale sévère (clairance à la créatinine < 15 mL/min).
- Détérioration de la fonction visuelle (envisager l'arrêt du traitement).
- Rétinite pigmentaire.



### À savoir

L'ivabradine doit être évitée chez les patients présentant :

- un QT long congénital ou traités par des médicaments allongeant l'intervalle QT (surveillance particulière si association nécessaire) ;
- un bloc auriculoventriculaire du 2<sup>e</sup> degré, une fibrillation auriculaire ou une autre arythmie cardiaque ;
- dans les suites immédiates d'un AVC.

Une surveillance clinique régulière des patients traités par ivabradine est recommandée en vue du dépistage d'une fibrillation auriculaire. Cette surveillance inclura éventuellement un ECG en cas de signes cliniques tels que : exacerbation de l'angor, palpitations, ou pouls irrégulier.

## Grossesse et allaitement

### Grossesse

Des effets tératogènes ont été constatés avec l'ivabradine lors des études précliniques chez l'animal, ce qui rend son utilisation contre-indiquée chez la femme enceinte, bien que l'on ne dispose pas de données cliniques.

### Allaitement

L'ivabradine diffusant dans le lait maternel, l'allaitement sera contre-indiqué.

## Interactions médicamenteuses

Le métabolisme de l'ivabradine implique exclusivement le cytochrome P<sub>450</sub> 3A4, ce qui signifie que ses concentrations plasmatiques pourront varier en cas d'association avec de puissants inducteurs ou inhibiteurs du CYP 3A4.

En association avec un inhibiteur enzymatique, il y aura une augmentation des concentrations de l'ivabradine (risque majoré d'effets indésirables, notamment bradycardie excessive) et donc sont contre-indiquées les associations avec les inhibiteurs enzymatiques puissants suivants :

- les antifongiques azolés : kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole;
- les macrolides : érythromycine, clarithromycine, télithromycine, josamycine;
- les inhibiteurs de protéases, en particulier ritonavir, nelfinavir.

Sont déconseillées les associations avec :

- le diltiazem;
- le vérapamil;
- les médicaments allongeant l'intervalle QT : neuroleptiques, antihistaminique H<sub>1</sub>, antiarythmiques, etc.

Sont à surveiller les associations avec :

- les autres inhibiteurs modérés du cytochrome P<sub>450</sub> 3A4 : fluconazole, jus de pamplemousse;
- les inducteurs du cytochrome P<sub>450</sub> 3A4 : rifampicine, barbituriques, phénytoïne, millepertuis...

### Associations

L'ivabradine peut être associée aux bêtabloquants lorsque la réponse thérapeutique à ces derniers n'est pas suffisante.

## Modalités de prescription

D'après les recommandations de la Société européenne de cardiologie (2013), le traitement de l'angor stable fait appel, en premier lieu, à la mise en place de mesures de prévention secondaire telles que des règles hygiéno-diététiques, la prise en charge des facteurs de risque (HTA, dyslipidémie, risque thrombotique) par des antiagrégants plaquettaires, des statines... puis à la mise en place d'un traitement symptomatique qui vise à améliorer les symptômes et à prévenir les récurrences de crises angineuses :

- première intention : bêtabloquants (effet bradycardisant chronotrope négatif et inotrope négatif entraînant une réduction des besoins du myocarde en oxygène et une légère diminution de la pression artérielle systolique) et/ou éventuellement des inhibiteurs calciques bradycardisants (vérapamil, diltiazem) ou non bradycardisants (amlodipine);
- seconde intention : dérivés nitrés retard, nicorandil ou ivabradine, seuls ou en association aux bêtabloquants;
- troisième intention : revascularisation par coronoplastie et/ou pontage aortocoronarien.

L'ivabradine est indiquée en cas de contre-indication ou d'intolérance aux β-bloquants, ainsi qu'en cas de contre-indication aux inhibiteurs calciques bradycardisants.

La posologie initiale recommandée est de 5 mg deux fois par jour. Après 3 à 4 semaines de traitement, la posologie peut être augmentée à 7,5 mg deux fois par jour, ou diminuée à 2,5 mg deux fois par jour dans le cas où la fréquence cardiaque de repos descend de façon persistante en dessous de 50 bpm ou si le patient présente des symptômes liés à la bradycardie. Le traitement doit être interrompu si la fréquence cardiaque reste inférieure à 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent.

Une posologie initiale réduite (2,5 mg deux fois par jour) est conseillée chez le sujet âgé de 75 ans et plus.

## Modalités pratiques et conseils au patient

L'ivabradine est principalement utilisée comme traitement de fond de l'angor stable, pour prévenir la survenue d'un nouvel infarctus ou dans certains cas d'insuffisance cardiaque.

Cependant, ce traitement ne peut être efficace que s'il est accompagné, en parallèle, de mesures de prévention secondaire.

Lors de la délivrance d'un traitement pour l'angor, le pharmacien doit également insister auprès de son patient sur l'importance d'une bonne hygiène de vie pour contribuer à l'efficacité de son traitement. Celle-ci repose sur :

- **une alimentation équilibrée** : la présence en quantité élevée de LDL cholestérol dans l'organisme est due à une consommation trop importante d'acides gras saturés. En se déposant dans la paroi des artères, il contribue à la formation de plaque d'athérome. Il convient de privilégier un régime de type méditerranéen;
- **une activité physique progressive, adaptée et régulière** : l'activité physique est un facteur protecteur au niveau cardiovasculaire : réduction de pression artérielle, d'une surcharge pondérale, amélioration des paramètres lipidiques (diminution des triglycérides plasmatiques et augmentation du HDL cholestérol) et glucidiques (diminution de l'insulinorésistance);
- **le sevrage tabagique** : le pharmacien peut aider un patient à arrêter de fumer en lui proposant des substituts nicotiques, ou en l'orientant vers un tabacologue si besoin;
- éviter toute situation de **stress**, de surmenage physique;
- un **suiti régulier**, même en l'absence de symptômes : il est important de rappeler aux patients de consulter leur médecin généraliste tous les 3 mois et leur cardiologue une fois par an, afin de réaliser un ECG de contrôle.

Par ailleurs, il est important que le patient sache reconnaître les signes précurseurs d'un syndrome coronarien aigu et il doit toujours avoir sur lui un traitement de crise (voir « Dérivés nitrés »).

## Pour en savoir plus

- ESC. Guidelines on the management of stable coronary artery disease. European Heart Journal; 2013.
- Haute Autorité de santé. Procoralan. Avis de la Commission de la transparence; 2012, 19 septembre.

- Haute Autorité de santé. Quelle place pour l'ivabradine dans l'angor stable? juillet, 2007.
- Sulfi S, Timmis AD. Ivabradine : the first selective sinus node  $I_f$  channel inhibitor in the treatment of stable angina. Int J Clin Pract 2006; 60(2) : 222–8.
- Vilaine J-P. The discovery of the selective  $I_f$  current inhibitor ivabradine. A new therapeutic approach to ischemic heart disease. Pharmacological Research 2006; 53(5) : 424–34.

### ENTRAÎNEMENT Bloqueur du courant $I_f$

#### QCM 1

Dans quelle(s) pathologie(s) est indiquée l'ivabradine ?

- A Hypertension artérielle.
- B Angor instable.
- C Angor stable.
- D Insuffisance cardiaque aiguë.
- E Insuffisance cardiaque chronique.

#### QCM 2

Parmi les effets secondaires suivants, quel est le plus fréquent concernant l'ivabradine ?

- A Hypotension.
- B Bradycardie.
- C Phosphènes.
- D Diarrhées.
- E Troubles du rythme cardiaque.

Continuez à vous entraîner en ligne.



# Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5

Le sildénafil, inhibiteur des phosphodiesterases de type 5 (IPDE5), a été découvert et breveté en 1996. L'objectif premier était à l'époque de disposer d'un nouveau traitement antiangoreux. Les résultats attendus n'ont pas répondu aux attentes mais un des effets secondaires, la survenue d'une érection, a été mis à profit pour apporter au sildénafil une nouvelle indication (tableau 1.20). L'arrivée du sildénafil (Viagra®) sur le marché français en 1998 a révolutionné la prise en charge médicale de la dysfonction érectile (DE). Puis en 2003 sont apparus deux autres IPDE5, se distinguant du sildénafil essentiellement par leur pharmacocinétique : le tadalafil (Cialis®) et le vardénafil (Lévitra®). Plus récemment a été commercialisé l'avanafil (Spedra®).

En 2005, le sildénafil a obtenu une nouvelle AMM dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) sous le nom de Revatio®.

## Mode d'action/Propriétés pharmacologiques

Physiologiquement, la stimulation sexuelle entraîne la libération de monoxyde d'azote (NO) par les cellules endothéliales des corps caverneux d'une part, et des neurones non adrénergiques et non cholinergiques d'autre part. Le NO diffuse au travers des fibres lisses des corps caverneux pour y activer la guanylate cyclase, formant du GMP cyclique (GMP<sub>c</sub>) à partir de GTP (figure 1.11). L'accumulation intracellulaire de GMP<sub>c</sub> active les protéines kinase G-1 (PKG-1), entraînant les cascades biochimiques suivantes :

- phosphorylation de la protéine IRAG associée au récepteur canal de l'IP3 (*inositol 1,4,5-triphosphate récepteur-associated cGMP kinase substrate*), ce qui diminue l'influx du calcium vers le cytosol;
- phosphorylation du canal K<sub>Ca</sub>, dont l'ouverture produit une fuite de potassium et donc une hyperpolarisation réduisant l'ouverture des canaux calciques de type L.

Ainsi, cette chute des concentrations en calcium intracellulaire favorise le relâchement des fibres lisses des artères des corps caverneux, générant l'érection.

Pour limiter les effets précédents, l'enzyme phosphodiesterase de type 5, principalement présente au niveau des muscles lisses des corps caverneux, dégrade le GMP<sub>c</sub> ce qui bloque l'érection.

Par analogie structurale avec le GMP<sub>c</sub> (figure 1.12), les IPDE5 tels que le sildénafil sont des **inhibiteurs sélectifs et**

**réversibles de la phosphodiesterase de type 5**. Leur effet est nettement plus important sur la PDE5 que sur les autres isoenzymes; l'effet du tadalafil (Cialis®) est par exemple 10 000 fois plus puissant sur la PDE5 que sur les PDE1, 2, 3 et 4, enzymes présentes au niveau du cœur, du cerveau, des vaisseaux sanguins, du foie ou d'autres organes. La sélectivité pour la PDE5 est impérative, en particulier vis-à-vis de la PDE3, dans la mesure où cette dernière intervient dans la contractilité cardiaque.

En se fixant à la place du GMP<sub>c</sub>, les IPDE5 empêchent sa dégradation en 5'GMP, maintenant une concentration de GMP<sub>c</sub> cellulaire élevée, ce qui amplifie et prolonge ses effets (fuite de calcium) et permet une érection avec un afflux sanguin accru dans les corps caverneux.



### À noter

Les IPDE5 sont inefficaces en l'absence d'une stimulation sexuelle, celle-ci étant nécessaire pour initier la libération de NO.

La PDE5 est exprimée au niveau d'autres lits vasculaires comme les artères pulmonaires. Ainsi, les inhibiteurs de PDE5 peuvent induire leur vasorelaxation selon le même mécanisme et préférentiellement chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire. En effet, il a été montré que la concentration intracytoplasmique de nucléo-

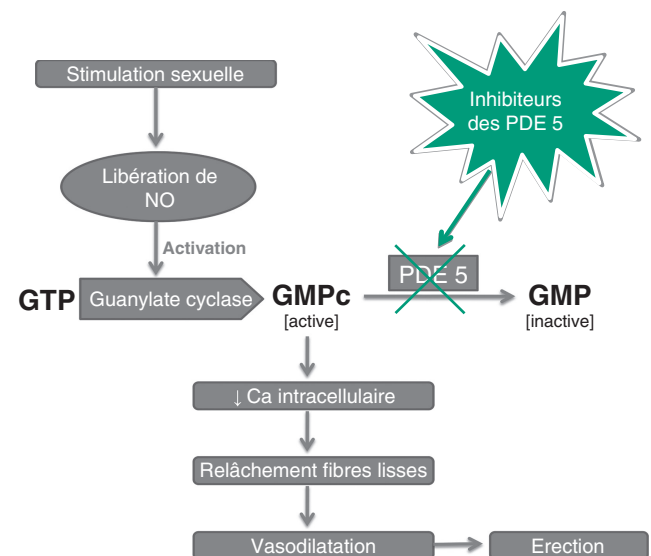


Figure 1.11

Mécanisme physiologique de l'érection et effet des IPDE5

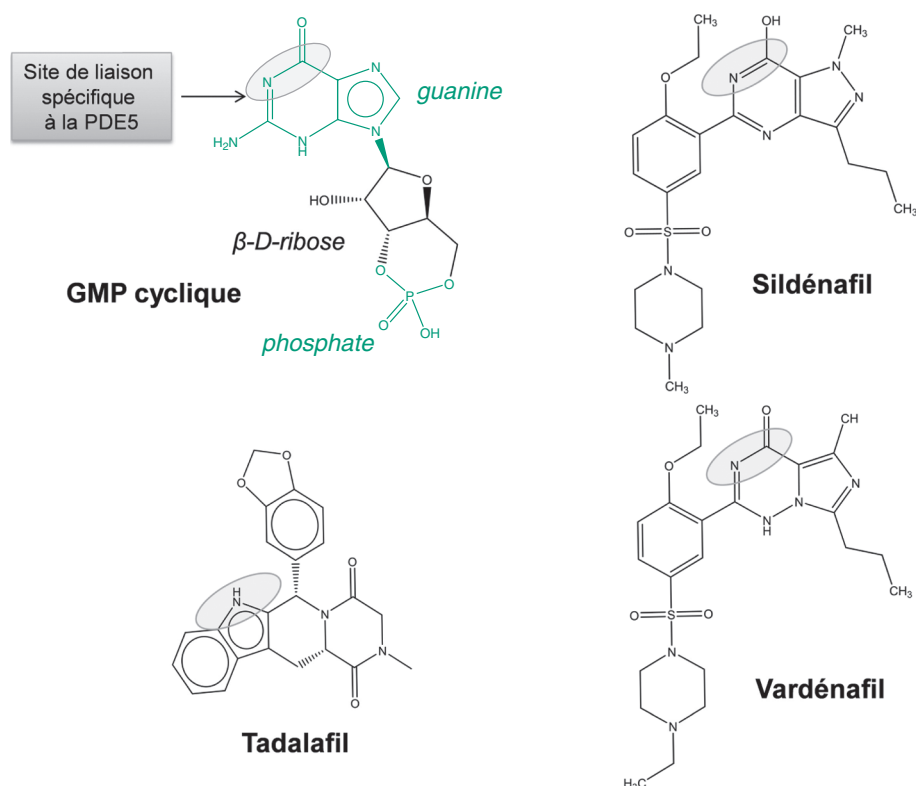


Figure 1.12

Structure du  $GMP_c$  et des IPDE5

Tableau 1.21. Pharmacocinétique des IPDE5

Biodisponibilité <i>per os</i>	Faible (vardenafil : 15 %) à moyenne (sildénafil : 25 à 63 %)
Liaison aux protéines plasmatiques	95 %
Métabolisme hépatique	Isoforme 3A4 du cytochrome P <sub>450</sub>
Élimination	Principalement fécale
Demi-vie	3 à 24 h

tides cycliques tels que le  $GMP_c$  est réduite dans les cellules musculaires lisses vasculaires pulmonaires chez ce type de patients.

Les IPDE5 possèdent des propriétés pharmacocinétiques relativement proches (tableau 1.21). La différence majeure entre les trois molécules sur le marché français tient principalement à leur latence et à leur durée d'action. En effet, le tadalafil et le vardenafil agissent plus rapidement que le sildénafil, dont la latence d'action peut aller jusqu'à 1 heure. La durée d'action du tadalafil peut s'étendre jusqu'à 24 heures (tableau 1.22). L'avanafil, l'IPDE5 le plus récemment commercialisé, présente un délai d'action encore plus court, d'environ 15 minutes.

## Indications

Les quatre IPDE5 sont indiqués en première intention dans le traitement de la **dysfonction érectile** chez l'homme, en complément d'une stimulation sexuelle requise pour générer une efficacité.

Le sildénafil (Revatio®) et le tadalafil (Adcirca®) disposent également d'une AMM dans le traitement de l'**hypertension artérielle pulmonaire** en classe fonctionnelle II et en classe III selon la classification de l'OMS, afin d'améliorer la capacité d'effort.

Enfin, le tadalafil (5 mg) a obtenu une indication dans le traitement des signes et symptômes de l'**hypertrophie bénigne de la prostate** chez l'homme adulte.

### À noter

Les IPDE5 ne possèdent pas d'AMM chez la femme, en particulier dans les baisses de libido et de l'envie sexuelle.



**Tableau 1.22. Comparaison de la cinétique d'action des IPDE5**

	Sildénafil	Vardénafil	Tadalafil	Avanafil
T <sub>max</sub>	1 h (à jeun) 2 h (après un repas)	0,7 h	2 h	0,5 à 0,75 h
Latence d'action	30 à 60 min	20 à 30 min	30 min	15 min
Fenêtre d'opportunité (= durée d'action)	4 h	4 à 5 h	12 à 24 h	12 à 24 h

## Effets indésirables

Les IPDE5 sont généralement bien supportés et ne présentent pas de risque grave. Les trois molécules se partagent quelques effets indésirables, conséquence de leurs propriétés vasodilatatrices : céphalées, sensations vertigineuses, bouffées de chaleur, rougeur du visage, congestion nasale...

Certains autres effets secondaires sont la conséquence d'un manque relatif de spécificité de la molécule. Ainsi, les troubles de la vision des couleurs et les éblouissements observés avec le sildénafil sont expliqués par un effet inhibiteur sur la PDE de type 6 présente au niveau de la rétine ; les dorsomyalgies rapportées avec le tadalafil sont la conséquence d'un effet inhibiteur sur la PDE de type 11 retrouvée au sein des muscles du squelette.

## Contre-indications

- Insuffisance hépatique sévère et insuffisance rénale terminale.
- Hypotension (< 90/50 mmHg).
- Troubles du rythme non contrôlés.
- Les IPDE5 ne doivent pas être utilisés chez des patients pour qui l'activité sexuelle est déconseillée (par exemple les patients avec des troubles cardiovasculaires sévères comme un angor instable ou une insuffisance cardiaque grave).
- Perte de la vision d'un œil due à une neuropathie ischémique antérieure non artéritique (NOIAN).
- Antécédent récent d'accident vasculaire cérébral, ou d'infarctus du myocarde au cours des six derniers mois.
- Donneurs de NO (voir « Interactions médicamenteuses » ci-après).

## Interactions médicamenteuses

- **Dérivés nitrés et autres donneurs de NO** (molsidomine, nicorandil, nitrite d'amyle, « poppers »), car

l'association avec les IPDE5 risque de majorer gravement les effets hypotenseurs (par la production de GMP<sub>c</sub> vasodilatateur).

- **Inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4** du cytochrome P<sub>450</sub> (antiprotéases et antifongiques azolés, inhibiteurs calciques, pamplemousse, etc.), qui augmentent la demi-vie des IPDE5 en diminuant leur catabolisme hépatique.
- **Alphabloquants** du fait du risque de majoration de la vasodilatation pouvant provoquer une forte hypotension.



### À savoir

L'association des IPDE5 avec d'autres traitements des troubles de l'érection n'a pas été étudiée, il n'est donc pas conseillé de les associer.

## Modalités de prescription

### Dysfonction érectile

- Le recours aux IPDE5 ne sera envisagé qu'après avoir recherché une étiologie (cause organique, iatrogène...) à la dysfonction érectile et évalué le risque cardiovasculaire.
- Troubles de l'érection chez un patient coronarien : les IPDE5 sont contre-indiqués avec les dérivés nitrés, risquant d'entraîner une hypotension trop importante et une aggravation de l'état ischémique.
- Les IPDE5 représentent actuellement le traitement oral de référence en première intention dans la dysfonction érectile.
- Les IPDE5 doivent être obligatoirement prescrits par un médecin et délivrés par un pharmacien. Il convient donc de mettre en garde les patients contre toute autre source d'approvisionnement (Internet).
- Les spécialités indiquées dans la dysfonction érectile n'étant pas remboursées par l'Assurance maladie (à l'exception de quelques situations pathologiques invalidantes comme par exemple la sclérose en plaques), leurs prix de vente sont libres.

- Le choix de l'une ou l'autre des molécules est généralement fait en fonction du souhait personnel du patient concernant l'activité sexuelle, selon les délais et la durée d'action de chaque IPDES.
- Le délai et la durée d'action dépendent de la nature de la molécule et éventuellement du moment de la prise (à jeun ou après un repas).
- En cas de risque de surdosage (insuffisance hépatique ou rénale, prise concomitante d'un traitement inhibant l'action du cytochrome P<sub>450</sub> comme le kétoconazole, l'érythromycine, la cimétidine...), le traitement sera initié par le dosage le plus faible, qui sera progressivement augmenté si la dose initiale ne produit pas un effet suffisant.
- En cas d'échec de la première prise, il est conseillé de continuer le traitement (au minimum 4 à 6 essais) avant d'abandonner, **sans dépasser un comprimé par jour** (posologie maximale), dans la mesure où les résultats peuvent s'améliorer avec la répétition des prises.
- L'efficacité de correction de la dysfonction érectile ne peut être obtenue sans stimulation sexuelle.
- Informer les patients du risque d'apparition de troubles visuels qui doivent les amener à consulter.
- Prévenir les patients du risque d'hypotension qui peut être majoré par la prise concomitante de médicaments inhibiteurs enzymatiques et de jus de pamplemousse.

## Hypertension artérielle pulmonaire

- La gravité de l'HTAP sera classifiée sur la base du statut fonctionnel attribué par l'OMS et la NYHA, afin de déterminer le traitement optimal pour le patient. Le traitement par sildénafil ou tadalafil est réservé en première intention aux classes II et III de l'HTAP (limitation légère à marquée de l'activité physique avec dyspnée et fatigue; cependant, au repos, le patient reste asymptomatique) pour améliorer la capacité à l'effort.
- La délivrance des IPDES indiqués dans l'HTAP est soumise à prescription hospitalière (PH), réservée aux spécialistes en cardiologie, médecine interne et pneumologie. On l'obtient par rétrocession dans les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé (non disponible en officine de ville).



### Attention

**Le traitement ne doit pas être arrêté brutalement. En cas d'interruption du traitement par IPDES**

dans l'HTAP, la posologie doit être réduite progressivement afin d'éviter un effet rebond risquant d'aggraver la maladie.

## Conseils associés

### Dysfonction érectile

Un mode de vie sédentaire et l'obésité favorisent les troubles de l'érection, alors que l'activité physique est au contraire bénéfique. En cas de surcharge pondérale, il est donc conseillé une modification des habitudes alimentaires. Par ailleurs, la consommation d'alcool et de tabac représente un facteur favorisant les troubles de l'érection; l'arrêt de ces toxiques est donc conseillé.

La dysfonction érectile peut avoir une origine iatrogène. Même si la responsabilité des médicaments est difficile à évaluer, c'est donc le rôle du pharmacien de détecter ces iatrogénies, de les déclarer en pharmacovigilance et d'orienter le patient vers son médecin traitant. Ainsi, par exemple, les antihypertenseurs (bêtabloquants, spironolactone), les fibrates, les médicaments psychotropes (antidépresseurs, neuroleptiques) et les antiandrogènes sont fréquemment incriminés dans l'apparition de troubles sexuels.

### Hypertension artérielle pulmonaire

Des conseils hygiéno-diététiques bien appliqués peuvent limiter l'évolution de la maladie. Il est recommandé de réduire la consommation de sel, de café, de réglisse et d'alcool, de proscrire le tabac, et d'éviter tout effort intense.

On conseillera aux patients touchés par l'HTAP de ne pas faire de séjour en altitude.

## Pour en savoir plus

Association inter-hospitalo-universitaire de sexologie. Recommandations aux médecins généralistes pour la prise en charge de première intention de la dysfonction érectile; 2005. [www.aihus.fr/prod/data/Aihus/Vie/recommandationsauxmedecins.pdf](http://www.aihus.fr/prod/data/Aihus/Vie/recommandationsauxmedecins.pdf).

Bondil P. La Dysfonction érectile. Montrouge, In : Libbey Eurotext J, et al, editors. Pathologie, science, formation; 2003.

Sanchez O, et al. Diagnostic et prise en charge de l'hypertension pulmonaire en 2009. Commentaires sur les nouvelles recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) et de l'European Respiratory Society (ERS). Revue des maladies respiratoires 2010; 27(2) : 141–50.

**ENTRAÎNEMENT Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5****QCM 1**

Dans quelle(s) pathologie(s) le sildénafil est-il indiqué ?

- A** Hypertension artérielle pulmonaire.
- B** Angor.
- C** Dysfonction érectile.
- D** Hypertrophie bénigne de la prostate.
- E** Hypertension artérielle.

**QCM 2**

Avec quel(s) médicament(s) le sildénafil ne doit pas être associé ?

- A** Statines.
- B** Érythromycine.
- C** Dérivés nitrés.
- D** Prazosine (Alpress<sup>®</sup>).
- E** Alfuzosine (Xatral<sup>®</sup>).



Pour continuer à vous entraîner en ligne.



Pour accéder au [tableau 1.20](#) « Principaux inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 ».



# Antagonistes des récepteurs à l'endothéline

Les antagonistes des récepteurs à l'endothéline 1 (ET-1) constituent le traitement de référence des symptômes de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Actuellement en France, deux antagonistes des récepteurs à l'endothéline sont commercialisés : le bosentan (Tracleer®), antagoniste mixte ETA et ETB, et l'ambrisentan (Volibris®), antagoniste spécifique ETA. La plus grande sélectivité de l'ambrisentan lui permet de présenter une meilleure tolérance, en particulier au niveau hépatique, et de moindres interactions médicamenteuses, le bosentan étant inducteur enzymatique. Ces médicaments présentant un effet tératogène, leur usage chez la femme enceinte est proscrit et le recours à une contraception efficace est recommandé.

## Mode d'action/Propriétés pharmacologiques

L'endothéline 1 (ET-1) est un peptide de 21 acides aminés reliés par deux ponts disulfures se fixant à deux récepteurs spécifiques : ET<sub>A</sub> (cellules musculaires lisses vasculaires) et ET<sub>B</sub> (cellules musculaires lisses vasculaires et cellules endothéliales).

Dans certaines pathologies telles que l'hypertension artérielle pulmonaire ou l'insuffisance cardiaque, les concentrations d'ET-1 dans les tissus et le plasma sont augmentées et corrélées à la sévérité et au pronostic de ces pathologies.

La fixation de l'ET-1 au niveau de ses récepteurs ET<sub>B</sub> endothéliaux génère une faible vasodilatation par la production de prostacycline et de monoxyde d'azote. Au niveau des cellules musculaires lisses (CML), l'ET-1 se fixe à la fois sur ET<sub>A</sub> et ET<sub>B</sub> pour entraîner une vasoconstriction prolongée, notamment au niveau des artères pulmonaires. Cette vasoconstriction est nettement plus puissante que la vasodilatation induite initialement par l'ET-1 au niveau des cellules endothéliales (figure 1.13).

Les antagonistes des récepteurs à l'ET-1 ont pour objectif de bloquer les récepteurs ET<sub>A</sub> et/ou ET<sub>B</sub>, empêchant ainsi son activité vasoconstrictrice, en particulier au niveau des artères pulmonaires. Si le **bosentan** est un **antagoniste mixte non sélectif des récepteurs de l'ET-1**, présentant une affinité quasi similaire pour ET<sub>A</sub> et ET<sub>B</sub> (tableau 1.23), l'**ambrisentan** possède une **sélectivité pour les récep-**

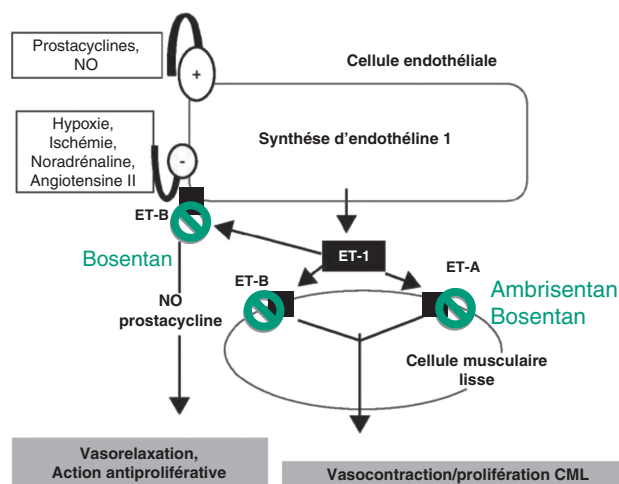


Figure 1.13

### Mécanisme d'action des antagonistes de l'ET-1

D'après Thévenot T, Degano B, Briquez C et al. L'hypertension porto-pulmonaire. Hépatogastro- et oncologie digestive 2011 ; 18(4) : 378-90.

## À savoir

### L'endothéline

Chez l'homme, il existe trois endothélines différentes, nommées ET-1, ET-2 et ET-3. L'ET-1 est retrouvée majoritairement au niveau de l'endothélium vasculaire, alors que l'ET-2 et l'ET-3 sont plutôt localisées au niveau des reins, des intestins, des glandes surrénales ou encore du cerveau.

Tableau 1.23. Principaux antagonistes des récepteurs à l'endothéline 1

Type	DCI	Spécialité	Présentation	Posologie	Demi-vie (heures)
Antagoniste mixte ET <sub>A</sub> et ET <sub>B</sub>	bosentan	Tacleer®	cp pell à 62,5 et 125 mg cp dispersible à 32 mg	62,5 mg matin et soir durant 4 semaines puis posologie d'entretien de 125 mg deux fois par jour	5,4
Antagoniste sélectif ET <sub>A</sub>	ambrisentan	Volibris®	cp pell à 5 et 10 mg	5, voire 10 mg par jour en une prise	13,6 à 16,5

**Tableau 1.24. Pharmacocinétique des antagonistes des récepteurs de l'ET-1**

Biodisponibilité	50 (bosentan) à 90 % (ambrisentan)
Liaison aux protéines plasmatiques	> 98 %
Métabolisme hépatique	CYP 3A4 (+ 2C9 pour bosentan et 3A5 et 2C9 pour ambrisentan)
Élimination	Principalement biliaire
Demi-vie	5,4 (bosentan) et 16,5 h (ambrisentan)

teurs  $ET_A$  permettant ainsi un maintien de l'activation des récepteurs  $ET_B$  au niveau des cellules endothéliales, et donc la synthèse de vasodilatateurs (NO et prostacycline).

En dehors de leur sélectivité pour les récepteurs à l'ET-1, les deux antagonistes diffèrent également par leurs propriétés pharmacocinétiques (tableau 1.24).

## Indications

Le bosentan et l'ambrisentan sont tous les deux indiqués dans le traitement de **l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) de stades II et III** (OMS), correspondant à une limitation fonctionnelle légère (II) ou importante (III) lors d'activités physiques normales.

Les antagonistes des récepteurs à l'ET-1 constituent un traitement symptomatique dont l'objectif est d'améliorer la capacité respiratoire à l'effort.

De plus, le bosentan est également indiqué chez les patients souffrant de sclérodémie systémique et d'ulcères digitaux évolutifs afin d'en réduire le nombre. En effet, des concentrations élevées d'ET-1 ont été détectées dans le plasma et les tissus de patients atteints de collagénoses comme la sclérodémie, suggérant un rôle pathogène de l'ET-1 dans ces affections.



### Rappel

**L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)** est une maladie rare et grave caractérisée par une atteinte des artères pulmonaires de petit calibre. Cette altération entraîne l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires, favorisant une augmentation de la pression sanguine dans ces vaisseaux. L'HTAP est donc définie par une pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure à 25 mmHg

au repos et supérieure à 30 mmHg à l'effort. Elle peut avoir des origines différentes : contexte familial, évolution de certaines pathologies (connectivite, cardiopathie congénitale, infection par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH], mais également hypertension portale), origine iatrogène (certains anorexigènes) ou encore une origine idiopathique. Le diagnostic de la maladie est généralement établi tardivement, avec des signes cliniques tels qu'une dyspnée et la survenue de malaises, notamment à l'effort. L'évolution de l'HTAP non traitée conduit le plus souvent à une insuffisance cardiaque droite et à une mise en jeu du pronostic vital.

**La sclérodémie systémique** est une maladie rare qui atteint de manière généralisée le tissu conjonctif des artéoles et des microvaisseaux, entraînant alors des phénomènes de fibrose et d'oblitération vasculaire. Ces atteintes peuvent être cutanées ou viscérales.

## Effets indésirables

De nombreux effets indésirables sont fréquemment retrouvés avec les antagonistes des récepteurs à l'ET-1, d'où l'importance d'une bonne évaluation de la balance bénéfique/risque. Il est impératif de s'intéresser particulièrement à la fonction hépatique car le bilan est souvent perturbé et une insuffisance hépatique peut survenir. D'autres effets indésirables sont très fréquemment retrouvés comme des céphalées, une anémie ou encore des œdèmes (tableau 1.25).

## Contre-indications

**Insuffisance hépatique modérée à sévère** (classe B ou C de la classification de Child-Pugh) ou concentrations sériques d'aminotransférases supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale avant la mise en route du traitement. La fibrose pulmonaire idiopathique avec ou sans hypertension pulmonaire est également une contre-indication à la prise d'ambrisentan.



### À savoir

Un dosage mensuel des ALAT et ASAT est recommandé, de même qu'après 2 semaines suivant toute augmentation de posologie. En cas d'augmentation significative des concentrations et/ou de signes cliniques évocateurs d'une atteinte hépatique, le traitement doit être interrompu.

**Tableau 1.25. Effets secondaires de l'ambrisentan et du bosentan**

Systèmes	Fréquence	Effets indésirables
Troubles hématologiques et lymphatiques	<b>Fréquent</b>	<b>Anémie</b> et diminution de l'hématocrite
	<b>Peu fréquent</b>	<b>Thrombocytopénie</b>
	<b>Peu fréquent</b>	<b>Neutropénie, leucopénie</b>
Troubles du système immunitaire	<b>Fréquent/peu fréquent</b>	<b>Réaction d'hypersensibilité</b>
Atteinte du système nerveux	<b>Très fréquent</b>	<b>Céphalée</b>
	<b>Fréquent/peu fréquent</b>	<b>Syncope</b>
Troubles cardiaques	<b>Fréquent</b>	<b>Palpitation</b> (et insuffisance cardiaque)
Troubles d'origine vasculaire	<b>Fréquent</b>	<b>Hypotension</b>
	<b>Fréquent</b>	<b>Bouffées vasomotrices</b>
Troubles respiratoires et thoraciques	<i>Fréquent</i>	Épistaxis, dyspnée
	<i>Fréquent</i>	Congestion des voies respiratoires hautes (ex : nez, sinus), sinusite, rhinopharyngite, rhinite
	<i>Fréquent</i>	Douleur/gêne thoracique
Troubles gastro-intestinaux	<b>Fréquent</b>	<b>Diarrhée, nausée, vomissement, RGO</b>
	<i>Fréquent</i>	Douleurs abdominales, constipation
Troubles hépatobiliaires	<b>Très fréquent/fréquent</b>	<b>Anomalie du bilan hépatique</b>
	<b>Peu fréquent</b>	<b>Atteinte hépatique ou hépatite</b>
Affections cutanées	<b>Fréquent</b>	<b>Érythème</b>
Troubles généraux	<b>Très fréquent</b>	<b>Cœdème périphérique, rétention hydrique</b>
	<i>Fréquent</i>	Asthénie et sensation de fatigue

**En gras : effets secondaires spécifiques du bosentan.**

*En italique : effets secondaires propres à l'ambrisentan.*

**En gras + italique : effets indésirables communs aux deux molécules.**

## Grossesse et allaitement

La grossesse et l'allaitement constituent des contre-indications à l'administration des antagonistes des récepteurs à l'ET-1, ne disposant pas de données chez l'homme et montrant des effets tératogènes chez l'animal. La probable tératogénicité requiert une contraception efficace qui doit être mise en place chez les femmes en âge de procréer dès le début du traitement. Dans la mesure où le bosentan risque de réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux du fait de son pouvoir inducteur enzymatique, une consultation gynécologique doit être recommandée, afin d'envisager une méthode mécanique comme l'utilisation de préservatifs ou de dispositif intra-utérin au cuivre.

De plus, la survenue d'une grossesse étant un facteur aggravant de l'HTAP, il est impératif que les femmes disposent d'une contraception fiable et efficace, mais aussi

qu'un test de grossesse soit réalisé avant la mise en place du traitement puis tous les mois afin de détecter une éventuelle grossesse le plus précocement possible.

## Interactions médicamenteuses

Le **bosentan**, contrairement à l'ambrisentan, présente de nombreuses interactions médicamenteuses du fait de son pouvoir inducteur des isoenzymes CYP2C9 et CYP3A4 du cytochrome P<sub>450</sub>. Ainsi, en cas d'association avec le bosentan, les autres médicaments métabolisés par ces isoenzymes peuvent voir leurs concentrations plasmatiques diminuées, réduisant leur efficacité. C'est le cas pour des molécules comme les **antivitamines K (AVK)** ou les **sulfamides hypoglycémiantes** (ex. : glibenclamide) pour lesquels un suivi respectivement de l'INR et de la glycémie doit être réalisé plus fréquemment.

Le bosentan étant lui-même métabolisé par les isoenzymes CYP2C9 et CYP3A4, l'association avec des inhibiteurs ou inducteurs puissants (anticonvulsivants, rifampicine) de ces cytochromes n'est pas recommandée.

La **ciclosporine** est contre-indiquée avec le bosentan du fait d'une part d'une probable inhibition des transporteurs hépatiques du bosentan par la ciclosporine, responsable d'un surdosage et d'autre part en raison du métabolisme de la ciclosporine par le cytochrome CYP3A4 dont le bosentan est inducteur et risquerait de réduire l'efficacité immunosuppressive.

Si l'**ambrisentan** n'est ni inducteur ni inhibiteur enzymatique, l'association ambrisentan/ciclosporine nécessite quelques précautions comme une limitation de la posologie d'ambrisentan à 5 mg/jour. De plus, une introduction de rifampicine, pouvant augmenter les concentrations plasmatiques en ambrisentan, nécessite une étroite surveillance.

## Stratégie thérapeutique

Dans le cadre de leur indication principale, l'HTAP, les antagonistes des récepteurs à l'ET-1 visent à améliorer la qualité de vie du patient, notamment en améliorant les capacités à l'effort et les symptômes chez des patients limités lors d'activités physiques même peu importantes.

La prise en charge initiale se réalise dans un centre de référence avec une équipe spécialisée dans l'HTAP (cardiologue, pneumologue, interniste). Il n'existe pas de traitement curatif, les traitements de l'HTAP sont en conséquence des traitements à vie. Un éventuel arrêt nécessite un avis médical spécialisé.

Le choix du traitement se pratique en fonction de l'état clinique du patient mais aussi de l'expérience de l'équipe médicale et des préférences du patient. Les antagonistes des récepteurs à l'ET-1 peuvent être prescrits seuls en première intention pour les patients de classe III. Un traitement combiné en cas d'échec du traitement initial peut être discuté, associant un antagoniste des récepteurs à l'ET-1 à un traitement par la prostacycline ou époprosténol (Flolan® et génériques) ou un analogue de la prostacycline comme l'iloprost (Ventavis®).

Les antagonistes des récepteurs à l'ET-1 possèdent l'avantage d'être présenté sous forme orale, contrairement à l'époprosténol (intraveineux) ou aux analogues de la prostacycline (inhalés ou injectables).

Comparé au bosentan, l'ambrisentan présente une moindre hépatotoxicité ainsi que des interactions médicamenteuses moins nombreuses mais la commercialisation du bosentan en 2002 lui donne l'avantage d'un recul plus important en termes de pharmacovigilance par rapport à l'ambrisentan mis sur le marché en 2008 et responsable d'une augmentation d'effets indésirables comme des œdèmes périphériques. La survenue de ces œdèmes peut nécessiter une prise en charge par diurétiques.

## Modalités de prescription

La prescription de bosentan comme d'ambrisentan est hospitalière et doit être rédigée par un médecin spécialiste en cardiologie, pneumologie ou médecine interne (plus dermatologie ou rhumatologie pour le bosentan). L'utilisation des antagonistes des récepteurs à l'ET-1 nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

Tracleer® et Volibris® sont inscrits sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %. Ils ne sont actuellement pas disponibles en officine de ville.

## Conseils associés

- Outre les rappels concernant la pathologie et le bénéfice à attendre du traitement, des conseils pourront accompagner la délivrance, en particulier sur la prise et la surveillance des médicaments.
- Les comprimés de Tracleer® doivent être avalés matin et soir avec un grand verre d'eau indépendamment de la prise alimentaire alors que Volibris® est administré en une seule prise par jour, habituellement à une posologie de 5 mg.
- Le bilan hépatique (ALAT/ASAT) doit être contrôlé mensuellement et l'hémoglobine doit être dosée tous les mois durant les 4 premiers mois de traitement, puis une fois par trimestre.
- Il convient de consulter son médecin en cas de dégradation de l'état général ou d'apparition de signes inattendus.
- Il est recommandé d'éviter tout recours à l'automédication, compte tenu du risque important d'interactions médicamenteuses.

## Pour en savoir plus

- Battistini B, Berthiaume N, Kelland NF, et al. Profile of past and current clinical trials involving endothelin receptor antagonists : the novel "sentan" class of drug. *Experimental Biology and Medicine* 2006; 231 : 653–95.
- Rubin LJ. Endothelin receptor antagonists for the treatment of pulmonary artery hypertension. *Life Sciences* 2012; 91 : 517–21.
- Sanchez O, et al. Diagnostic et prise en charge de l'hypertension pulmonaire en 2009. Commentaires sur les nouvelles recommanda-

- tions de l'European Society of Cardiology (ESC) et de l'European Respiratory Society (ERS). *Revue des maladies respiratoires* 2010; 27(2) : 141–50.
- Thévenot T, Degano B, Briquez C, et al. L'hypertension porto-pulmonaire. *Hépatogastro-entérologie* 2011; 18(4) : 378–90.
- Webb ML, Meek TD. Inhibitors of endothelin. *Medicinal Research Reviews* 1997; 17(1) : 17–67.

### ENTRAÎNEMENT Antagonistes des récepteurs à l'endothéline

#### QCM 1

Quelles sont les contre-indications des antagonistes des récepteurs à l'endothéline-1 ?

- A Hypertension artérielle.
- B Grossesse.
- C Allaitement.
- D Insuffisance rénale.
- E Insuffisance hépatique.

#### QCM 2

Quelle surveillance biologique est imposée avec un traitement par antagoniste des récepteurs à l'endothéline-1 ?

- A Bilan lipidique.
- B Bilan rénal.
- C Bilan hépatique.
- D Hémoglobine.
- E Bilan thyroïdien.

 Continuez à vous entraîner en ligne.





# Antimigraineux

On distingue deux types de traitement antimigraineux : les traitements de la crise migraineuse (triptans et dérivés de l'ergot de seigle) et les traitements de fond (prophylaxie), dont l'objectif majeur est de réduire la fréquence et la sévérité des crises.

## Mode d'action/Propriétés pharmacologiques

Même si les différents antimigraineux présentent des propriétés pharmacologiques variées et parfois non identifiées de manière définitive (tableau 1.26.), les neurotransmissions sérotoninergiques au sein du système trigémino-vasculaire semblent représenter une cible commune, responsable – au moins en partie – de l'effet thérapeutique.



### À noter

On estime que les crises migraineuses sont traitées par automédication (antalgiques/AINS non spécifiques) dans environ 50 % des cas; seuls les antimigraineux spécifiques seront développés dans ce chapitre.

Selon la **théorie neurogène de la migraine**, une hyperexcitabilité des circuits neuronaux sérotoninergiques afférents issus du raphé et innervant les vaisseaux sanguins méningés constituerait l'évènement primaire responsable d'une **vasodilatation intense**. Cette vasodilatation serait responsable secondairement d'une stimulation des fibres sensibles trigéminales, d'où la libération des neuropeptides CGRP (*calcitonin gene-regulated peptide*) et substance P (**inflammation neurogène et hyperalgésie**), et l'apparition des **nausées et vomissements** très souvent associés à la crise migraineuse.

Les **triptans** agissent tous comme **agonistes des récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>1B</sub> et 5HT<sub>1D</sub>**. Au niveau des vaisseaux cérébraux, la stimulation des récepteurs 5HT<sub>1B</sub> provoque une vasoconstriction (on notera que cette vasoconstriction peut toucher d'autres territoires, notamment les coronaires); au niveau du nerf trijumeau, la stimulation des récepteurs 5HT<sub>1B/1D</sub> (et 5HT<sub>1F</sub>?) présynaptiques et somatodendritiques réduit les influx nerveux et inhibe la libération des médiateurs

**Tableau 1.26. Les différents traitements antimigraineux**

Dénomination	Effet pharmacologique
<i>Traitements de la crise migraineuse</i>	
Triptans : sumatriptan, almotriptan, naratriptan, zolmitriptan...	Agonistes sérotoninergiques 5HT <sub>1B/1D</sub> (5HT <sub>1F</sub> ?)
Dérivés ergotés : ergotamine (Ginergène-caféiné®) dihydroergotamine (Diergo-spray®)	Agoniste partiel sérotoninergique (5HT <sub>1A/1B</sub> ) et adrénergique ( $\alpha_1/\alpha_2$ ) Antagoniste sérotoninergique 5HT <sub>2B/2C</sub> et 5HT <sub>7</sub> ?
<i>Traitements de fond de la migraine</i>	
Dérivé ergoté : méthysergide (Désernil®)	Agoniste partiel sérotoninergique (5HT <sub>1A/1B</sub> ) et adrénergique ( $\alpha_1/\alpha_2$ ) Antagoniste sérotoninergique 5HT <sub>2B/2C</sub> et 5HT <sub>7</sub> ?
amitriptyline (Laroxyl®) clomipramine (Anafranil®) imipramine (Tofranil®) pizotifène (Sanmigran®)	Antidépresseurs imipraminiques Antagonistes sérotoninergiques 5HT <sub>2B</sub> et 5HT <sub>7</sub> ?
propranolol (Avlocardyl®) météprolol (Lopressor®) Hors AMM : timolol (Timacor®) et aténolol (Ténormine®)	Antagonistes $\beta$ -adrénergiques sans ASI
flunarizine (Sibélium®) Hors AMM : vérapamil (Isoptine®)	Inhibiteur des canaux calciques Cav1
topiramate (Epitomax®) Hors AMM : valproate de sodium (Dépakine®) et gabapentine (Neurontin®)	Antiépileptiques
oxétorone (Nocertone®)	Anti-H <sub>1</sub> , antagoniste dopaminergique et sérotoninergique, antiémétique, antalgique?

pro-inflammatoires CGRP et substance P. L'efficacité est similaire pour tous les triptans :

- diminution de la douleur à 2 heures : 50–70 % des patients;
- disparition de la douleur à 2 heures : 20–40 % des patients;
- disparition de la douleur à 24 h : 15–25 % des patients.

Les dérivés de l'ergot de seigle, **ergotamine** et **dihydroergotamine** (dérivé dihydrogéné de l'ergotamine) sont à la fois **agonistes partiels des récepteurs sérotoninergiques**  $5HT_{1A}$ ,  $5HT_{1B}$  et **adrénergiques**  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  et **antagonistes des récepteurs sérotoninergiques**  $5HT_{2B/2C}$  et  $5HT_7$ . Leur principale action est par conséquent une vasoconstriction des vaisseaux cérébraux (qui s'oppose à la vasodilatation accompagnant la crise migraineuse) mais également extra-crâniens (territoire carotidien externe, artères périphériques et veines). L'efficacité à 2 heures varie de 45 % (dihydroergotamine) à 75 % (ergotamine).

## Traitements prophylaxiques de la migraine

Le méthysergide (Desernil®) est un dérivé de l'acide lysergique présentant de puissantes propriétés anti-sérotoninergiques ( $5HT_{2/7}$ ) associées à des effets ocytotiques et anti-agrégants plaquettaires faibles. Il est indiqué en seconde intention, pour le traitement de migraines et algies faciales résistantes. Le risque de fibrose rétropéritonéale associé à ce médicament nécessite le respect strict de fenêtres thérapeutiques (1 mois/6 mois). Un risque accru de valvulopathie a également été évoqué.

L'oxétorone (Nocertone®) possède des propriétés antagonistes sérotoninergiques, histaminergiques ( $H_1$ ) et  $\alpha$ -adrénergiques. Le risque de somnolence est important, surtout en début de traitement, d'où une administration le soir ou au coucher.

La flunarizine (Sibelium®) est un inhibiteur calcique (canaux  $Ca_v1$ ) classiquement utilisée dans les syndromes vertigineux. Elle est indiquée lorsque les autres traitements antimigraineux sont inefficaces ou mal tolérés. Les effets indésirables sont nombreux et fréquents (prise de poids : 25 %; somnolence et asthénie : 7 %). La posologie doit être progressive et le traitement limité dans le temps (6 mois chez l'adulte, 3 mois chez l'enfant).

Les autres traitements (antagonistes  $\beta$ -adrénergiques, antiépileptiques, antidépresseurs imipraminiques) sont détaillés dans leurs chapitres respectifs.

## Pharmacocinétique

### Triptans

Le sumatriptan par voie orale présente une demi-vie courte ainsi qu'une biodisponibilité faible (tableau 1.27); l'administration pernasale ou injectable (sous-cutanée, SC) permet

d'améliorer le profil pharmacocinétique et d'augmenter l'efficacité (x 2 après injection SC).

L'absorption est rapide (action bénéfique en général en moins de 15 minutes), la liaison aux protéines plasmatiques est faible (<20 %). Le métabolisme est essentiellement hépatique et l'élimination urinaire.



### À noter

Les triptans subissent un premier métabolisme oxydatif dû à la monoamine-oxydase A, justifiant la contre-indication avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).

Les dérivés du sumatriptan ont un profil pharmacocinétique plus favorable, avec notamment une meilleure biodisponibilité par voie orale (tableau 1.27). Ils sont donc présentés sous forme de comprimés.

Le **naratriptan** est métabolisé par plusieurs cytochromes, ce qui limite les interactions métaboliques.

## Ergotamine et dihydroergotamine

La biodisponibilité orale de ces dérivés est médiocre (30 % environ). De ce fait, l'ergotamine est commercialisée en association avec la caféine, ce qui augmente sa biodisponibilité. La dihydroergotamine quant à elle est administrée par spray nasal (l'effet de premier passage hépatique est évité) ou en injectable (SC ou IM).

Après métabolisme hépatique les dérivés de l'ergot de seigle sont éliminés de manière biphasique avec une première demi-vie plasmaticque intermédiaire d'environ 2 heures et une demi-vie terminale comprise entre 10 et 21 heures selon la molécule.

## Indications

- Traitement de la crise migraineuse avec ou sans aura.
- Traitement de la crise d'algie vasculaire de la face (sumatriptan injectable).



### À noter

La dihydroergotamine par voie orale, longtemps proposée en traitement de fond de la migraine, a été retirée du marché fin 2013 en raison des risques de fibrose et d'ergotisme liés à l'administration chronique.

## Effets indésirables

### Triptans

- **Syndrome dit « des triptans »** : faiblesse générale, somnolence, sensation vertigineuse, lourdeur, sensation de chaleur (surtout au niveau de la poitrine, de la gorge), sensation de malaise général (< 10 %).
- Douleurs thoraciques, impression de striction thoracique, en relation avec un spasme coronarien (< 3 %).
- Nausées, vomissements, colite ischémique (rare).
- Céphalées (souvent interprétées comme des récives de céphalées migraineuses) induites par l'abus de triptans et disparaissant le plus souvent après sevrage. La limitation de la consommation de triptans (3 fois/semaine max) permet de limiter le risque d'apparition de ces **céphalées dites « auto-entretenues »**.
- Administration par voie SC : irritation, douleur au site d'injection (40 %).

### Précautions d'emploi

- Respecter la dose maximale autorisée et un intervalle de 2 heures entre les prises (4 heures pour le naratriptan).
- Surveillance renforcée en cas d'insuffisance hépatique ou de facteurs de risque cardiovasculaire (âge, tabagisme, obésité, HTA).
- Conducteurs et utilisateurs d'engins : médicament dépressif du SNC, effet sédatif.
- Grossesse et allaitement : les données disponibles concernent le sumatriptan et supposent une innocuité probable; en l'absence d'informations, les triptans doivent être évités lors de la grossesse ou de l'allaitement.

### Ergotamine et dihydroergotamine

- Troubles digestifs, nausées et vomissements qui obligent parfois à l'arrêt, somnolence ou excitation (10 %).
- Céphalées liées au phénomène de dépendance et à l'abus de médicament; comme avec les triptans, la consommation doit impérativement être limitée (maximum 2 fois/semaine et 10 mg/semaine).
- Beaucoup plus rare, mais très grave : **ergotisme**, accident ischémique au niveau des extrémités dû à une vasoconstriction sévère, potentiellement responsable de gangrène nécessitant l'amputation.
- Administration pernasale : irritations, obstructions nasales, rhinorrhées.

### Précautions d'emploi

- Respecter la dose maximale autorisée : 6 mg/jour et 10 mg/semaine (risque de céphalées auto-entretenues).
- Utiliser avec prudence en cas d'insuffisance hépatique sévère.
- Arrêter immédiatement le traitement en cas d'apparition de douleurs, fourmillements ou paresthésies au niveau des extrémités (risque d'ergotisme).

## Contre-indications

### Triptans

- Pathologies cardiovasculaires : insuffisance coronarienne, HTA non contrôlée, artériopathie des membres inférieurs, maladie de Raynaud, antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral.
- Insuffisance hépatique ou rénale.
- Âge < 18 ans (15 ans pour la forme pernasale) ou > 65 ans.
- Antécédents d'allergie aux sulfamides.

### Ergotamine et dihydroergotamine

- Pathologies cardiovasculaires : insuffisance coronarienne, HTA, artériopathie oblitérante, maladie de Raynaud.
- Insuffisance hépatique ou rénale, thyrotoxicose, état infectieux.
- Grossesse, allaitement.
- Âge < 10 ans.

## Interactions médicamenteuses

### Triptans

- **Dérivés de l'ergot de seigle** : addition des effets vasoconstricteurs → risque de poussées hypertensives et de crises d'angor → *contre-indication* et nécessité de respecter un *intervalle de temps* (6 ou 24 heures minimum entre les prises selon les molécules en cause et l'ordre dans lequel elles sont administrées).
- **IMAO** : modification du métabolisme et risque de syndrome sérotoninergique → *contre-indication* et nécessité de respecter un délai de 2 semaines entre l'arrêt de l'IMAO et l'utilisation de triptans.
- **Antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine Prozac®, fluvoxamine Floxyfral®...)** : risque de syndrome sérotoninergique.

- **Cimétidine** : inhibiteur enzymatique → diminution du métabolisme hépatique et risque de surdosage (élétriptan surtout).

## Ergotamine et dihydroergotamine

- **Macrolides sauf spiramycine et azithromycine** (roxithromycine Rulid<sup>®</sup>, érythromycine Erythrocin<sup>®</sup>, josamycine Josacine<sup>®</sup>...) : majoration du risque d'ergotisme → *contre-indication*.

- **Triptans** : addition des effets vasoconstricteurs → risque de poussées hypertensives et de crises d'angor → *contre-indication* et nécessité de respecter un *intervalle de temps* (6 ou 24 heures minimum entre les prises selon les molécules en cause et l'ordre dans lequel elles sont administrées).

- **Inhibiteurs ou substrats des CYP 3A4 et 2D6** (cimétidine, inhibiteurs de protéases indinavir Crixivan<sup>®</sup>, fosamprenavir Telzir<sup>®</sup>, ritonavir Norvir<sup>®</sup>..., voriconazole Vfend<sup>®</sup>) : diminution du métabolisme hépatique et risque de surdosage → *contre-indication*.

- **Médicaments vasoconstricteurs**. Autres dérivés d'ergot de seigle (bromocriptine Parlodel<sup>®</sup>, lisuride DoperGINE<sup>®</sup>, méthylergométrine Méthergin<sup>®</sup>), bêtabloquants : potentialisation du risque d'ergotisme et de phénomène de Raynaud → associations déconseillées, ou avec prudence.

## Stratégies thérapeutiques

### Traitements de la crise migraineuse

Les dérivés ergotés et les triptans sont de préférence utilisés en **deuxième intention**, lorsque les thérapeutiques conventionnelles comme les AINS ou les antalgiques se sont révélés inefficaces ou lorsque le risque d'installation d'un cercle vicieux « migraine-stress-anxiété » est important, conduisant à une surconsommation médicamenteuse. Le choix d'une classe par rapport à l'autre ne fait pas l'objet de recommandations particulières et **dépend essentiellement du patient et du profil de tolérance supposé**. On notera cependant l'étroitesse de la marge de sécurité de l'ergotamine qui peut conduire à l'utilisation de posologies insuffisantes et donc inefficaces; par ailleurs, le risque d'ergotisme est toujours présent lors d'une utilisation prolongée des médicaments dérivés de l'ergot de seigle, même lorsque les posologies sont respectées.

Quel que soit le médicament utilisé, il doit être administré **le plus précocement possible**, dès les prodromes. Pour les **triptans**, une seconde administration est possible

en cas de nouvelle crise, mais uniquement si la première administration s'est révélée efficace (céphalée soulagée, soit 20–40 % des patients) et en respectant un délai d'au moins 2 heures entre les prises (4 heures avec le naratriptan). En cas d'inefficacité de la première prise (25 % des patients environ), une deuxième administration est inutile. La « non-réponse » à un triptan donné chez un patient ne reflète pas un effet « classe » et n'exclut pas une efficacité possible d'un autre triptan. L'administration d'**ergotamine** et de **dihydroergotamine** peut également être renouvelée si besoin, à 30 minutes d'intervalle, en veillant toutefois à respecter strictement les posologies maximales quotidiennes.

En cas d'échec du traitement par l'une des classes (triptan ou dérivé de l'ergot), un intervalle de temps allant de 6 à 24 heures doit être respecté, en fonction de la séquence d'administration, entre les prises d'un dérivé de l'ergot (demi-vie longue) et d'un triptan (demi-vie courte). Par exemple, si un triptan est inefficace, il convient d'attendre 6 heures minimum avant de prendre de l'ergotamine; à l'inverse, si l'ergotamine est inefficace, il convient d'attendre 24 heures avant la prise d'un triptan. Quel que soit le médicament utilisé, le risque de céphalées induites est important; il est donc impératif de **limiter les prises à 2 (dérivés d'ergot de seigle) ou 3 (triptans) par semaine** et de respecter les doses maximales recommandées (dérivés ergotés : 10 mg/semaine; triptans : [tableau 1.27](#)).



## Traitements prophylactiques

Un traitement de fond sera envisagé lorsque **la fréquence et/ou l'intensité des crises migraineuses augmente** (> 2 crises/mois) et que :

- le retentissement sur la qualité de vie (sociale et/ou professionnelle) est significatif;
- et/ou entraîne un abus d'antimigraineux, augmentant le risque de dépendance (le risque de dépendance aux antimigraineux, notamment ergotés, serait aussi important que la dépendance aux benzodiazépines).

Le nombre de traitements proposés est important. L'efficacité est globalement similaire et d'environ 50 %. Ainsi, le choix se fera plutôt en fonction des thérapeutiques antérieures et de leur résultat (effet, tolérance). L'HAS recommande en première intention les bêtabloquants, l'amitryptiline, le topiramate et l'oxétorone.

Quel que soit le traitement retenu, **la dose efficace sera atteinte progressivement**. Le traitement initial est généralement maintenu pendant 6 à 12 mois, avant toute réévaluation; une prescription à posologie suffisante et pendant au moins 2 mois est nécessaire avant de pouvoir affirmer le succès ou l'échec de la thérapeutique. En cas

de succès, on recherchera la dose efficace minimale afin de limiter les effets indésirables et l'on tentera un sevrage thérapeutique lorsque plusieurs mois sans crise se seront écoulés, en diminuant progressivement la posologie. En cas d'échec, les différents médicaments seront essayés successivement en évitant les associations (leur supériorité n'est pas prouvée et le risque d'effets indésirables est augmenté).

## Cas particulier de l'enfant

Certains traitements sont utilisables, mais toujours à posologie diminuée. Pour le traitement de la crise, le sumatriptan (en administration pernasale) et l'ergotamine sont possibles, mais le traitement de première intention reste l'acide acétylsalicylique (50 à 100 mg/kg/24 heures). Le traitement de fond est exceptionnel, réservé aux cas présentant des crises fréquentes et sévères; l'amitriptyline et le pizotifène peuvent être utilisés.

## Modalités pratiques et conseils au patient

### Traitements antimigraineux spécifiques de la crise

L'évaluation des thérapeutiques doit porter sur la qualité de vie du migraineux et l'impact sur sa vie sociale et professionnelle. Les traitements de la crise migraineuse (dérivés ergotés et triptans) sont de préférence utilisés en **deuxième intention**, lorsque les thérapeutiques non spécifiques (AINS ou antalgiques) deviennent inefficaces et qu'il existe un risque de surconsommation de ces médicaments.



#### À savoir

L'abus d'antalgiques et spécialement d'antimigraineux est inducteur de céphalées et de migraines.

### Initiation et arrêt d'un traitement de fond

Le traitement de fond doit être envisagé dès que la fréquence des crises est supérieure à 2 par mois. Il sera maintenu pendant plusieurs mois avant d'en apprécier

l'efficacité. La posologie doit être augmentée progressivement afin d'atteindre une dose efficace minimale. L'arrêt est également progressif.

## Traitement de fond chez le patient épileptique

Éviter l'oxétorone et le pizotifène.

### Prise en charge non médicamenteuse

Une prise en charge parallèle non médicamenteuse augmente le succès du traitement. On pourra par exemple conseiller la mise en place d'un « journal des migraines » qui permet d'identifier d'éventuels facteurs déclencheurs de migraine et de les éviter. Une diète alimentaire hypoallergénique (diminution du lait, des œufs, des oranges, du chou...) a également prouvé son efficacité chez certains patients. Enfin, toujours veiller à une bonne hygiène physique et psychique, éventuellement avec l'aide de médecines alternatives (acupuncture, homéopathie, relaxation, cures thermales...).



#### Attention

Des symptômes ou douleurs différents de ceux habituellement ressentis doivent inciter à consulter, notamment lorsqu'ils apparaissent suite à un choc ou une chute, lorsqu'ils sont exacerbés par l'exercice ou les mouvements, ou enfin lorsqu'ils sont accompagnés de troubles de l'équilibre, de la parole ou de la conscience.

## Pour en savoir plus

Haute Autorité de santé. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques. Recommandations; octobre 2002.

Reddy DS. The pathophysiological and pharmacological basis of current drug treatment of migraine headache. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013; 6(3): 271–88.

Société française d'études des migraines et céphalées. Nouvelles Recommandations sur la migraine; avril 2013.

Tfelt-Hansen PC. Triptans and ergot alkaloids in the acute treatment of migraine : similarities and differences. *Expert Rev Neurother* 2013; 13(9): 961–3.

## ENTRAÎNEMENT Antimigraineux

### QCM 1


Parmi les affirmations suivantes, la(les)quelle(s) est (sont) applicable(s) aux propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques des antimigraineux ?

- A** L'ergotamine est un antagoniste des récepteurs alpha-1-adrénérgiques.
- B** La dihydroergotamine présente une faible biodisponibilité orale justifiant son administration par voie nasale.
- C** Les triptans sont des agonistes des récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>2</sub>.
- D** Le sumatriptan a une meilleure biodisponibilité que le zolmitriptan.
- E** Les triptans induisent une vasoconstriction des vaisseaux cérébraux.


### QCM 2

Concernant les modalités de prescription des antimigraineux, la(les)quelle(s) des affirmations suivantes est (sont) exacte(s) ?

- A** Le sumatriptan s'utilise par voie orale dès l'apparition des symptômes.
- B** Les triptans sont indiqués préférentiellement aux dérivés de l'ergot car ils présentent une efficacité nettement supérieure.
- C** La prise de triptan est à renouveler après 30 minutes si la première administration est inefficace.
- D** Un des avantages de l'ergotamine est sa marge thérapeutique large, qui rend son emploi aisé.
- E** Un traitement de fond est indiqué quand la migraine (par sa fréquence et son intensité) retentit sur la vie quotidienne, entraîne un abus d'antalgiques, de triptans ou de dérivés de l'ergot.

 Pour continuer à vous entraîner en ligne.



 Pour accéder au [tableau 1.27](#), « Principaux triptans ».

