

Les vasodilatateurs

Pr A.Benmerzouga
Module de cardiologie.
4^{ème} année médecine

Plan de la question

- Définition
- Classification
- Vasodilatateurs artériels:
 1. Anticalciques
 2. Autres
- Vasodilatateurs veineux:
 1. Dérivés nitrés
 2. Autres

Plan de la question

- Vasodilatateurs mixtes:
 1. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
 2. Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine
 3. autres

Définition

- Un **vasodilatateur** est une substance qui permet de dilater les vaisseaux sanguins, c'est-à-dire d'augmenter leur lumière, en relâchant les muscles lisses des parois de ces vaisseaux.
- La conséquence principale est la diminution de la pression artérielle.

Définition

- Par ailleurs, ils augmentent le débit sanguin du territoire où ils provoquent une vasodilatation.
- Ils peuvent agir spécifiquement sur certains vaisseaux :
 - artères, artérioles ;
 - veines

Ils agissent...

- soit par une action directe sur les vaisseaux ;
- soit en inhibant une substance vasoconstrictrice.

(endothéline, angiotensine, EDRF....)

Vasodilatateurs artériels

1. Les vasodilatateurs à action directe:

- Ont pour effet quasi exclusif une relaxation du muscle lisse vasculaire artériolaire
- les réponses homéostatiques cardiaque (tachycardie, augmentation de la contractilité et du débit cardiaque par stimulation adrénergique) et rénale (rétention hydrosodée) à l'effet des vasodilatateurs directs limitent leur usage au cadre d'une triple association diurétique, bêtabloquants et vasodilatateurs. Cette conséquence pratique est l'obstacle principal à la diffusion de leur emploi.

Vasodilatateurs artériels

- Hydralazine (Aprésoline®) et dihydralazine (Népressol®) ne sont plus utilisés
- Minoxidil (Lonoten®) : Son emploi est réservé aux hypertensions réfractaires, en cas d'échec des polythérapies habituelles. Ce traitement doit être initié en milieu hospitalier.

Vasodilatateurs artériels

.2. Les alpha bloquants:

Prazosine (Minipress[®], Alpress[®])

La prazosine est un alpha-1-bloquant remarquablement sélectif qui antagonise la noradrénaline par compétition au niveau de ses récepteurs alpha-1-postsynaptiques périphériques.

En dehors des manifestations orthostatiques, la prazosine n'entraîne que rarement une tachycardie ; en revanche, son emploi à long terme est associé à une rétention sodée qui pourrait nuire au maintien de l'effet antihypertenseur.

Vasodilatateurs artériels

- **Urapidil (Eupressyl[®], Médiatensyl[®])** : Comme la prazosine, l'urapidil abaisse la PA via un blocage des récepteurs alpha-1-postsynaptiques, Les effets indésirables sont peu fréquents et en général transitoires :(vertiges, nausées, céphalées, plus rarement asthénie, gastralgie, hypotension orthostatique.
- L'existence d'une forme intraveineuse (Eupressyl[®]) a permis d'étendre l'indication de l'urapidil au cours de l'urgence hypertensive. L'effet hypotenseur de la forme parentérale apparaît en 15 minutes mais persiste durant 4 à 6 heures, sans effet tachycardisant.

Vasodilatateurs artériels

- 3. Antihypertenseurs centraux:

Inhibent le système nerveux sympathique au niveau central. Il s'agit principalement de l'alphaméthylidopa (Aldomet®), de la clonidine (Catapressan®), et de la moxonidine (Physiotens®).

L'importance des effets secondaires de cette classe thérapeutique, notamment l'hypotension orthostatique chez le sujet âgé, l'absence d'effet cardio- ou néphroprotecteur démontré et le choix thérapeutique offert par les autres classes thérapeutiques en ont limité les indications.

Vasodilatateurs artériels

- Alphaméthylidopa (**Aldomet**®) est de plus en plus rarement utilisé dans le traitement de l'HTA. Cependant, il continue à être employé dans le traitement de l'hypertension gravidique.
- La posologie usuelle oscille entre 750 et 1 500 mg/j en deux ou trois prises. Il est habituel de débiter le traitement par une dose de 250 mg trois fois par jour.

Vasodilatateurs artériels

- **La moxonidine (Physiotens®)** a une résorption digestive de 90 %, est faiblement métabolisée et éliminée principalement par voie urinaire, d'où un risque d'accumulation en cas d'insuffisance rénale. Elle est contre-indiquée également au cours des états dépressifs graves.

4. Les anticalciques

Les dihydropyridines : La nifédipine (Adalate®), AMM retirée

- **Les DHP de première génération :** nicardipine (Loxen®), nitrendipine (Baypress®), et nimodipine (Nimotop®).
- **Les DHP de deuxième génération :** amlodipine (Amlor), l'isradipine (Icaz), la félodipine (Flodil), la lacidipine (Caldine), et lercanidipine (Zanidip).

CLASSIFICATION

Les dihydropyridines : La nifédipine (Adalate®), AMM retirée

- **Les DHP de première génération :** nicardipine (Loxen®), nitrendipine (Baypress®), et nimodipine (Nimotop®).
- **Les DHP de deuxième génération :** amlodipine (Amlor), l'isradipine (Icaz), la félodipine (Flodil), la lacidipine (Caldine), et lercanidipine (Zanidip).

CLASSIFICATION

- **Les phénylalkylamines :**

Le vérapamil (Isoptine®), chef de file, dont la sélectivité cardiaque est plus importante.

- **Les benzothiazépines**

Le diltiazem (Tildiem®), chef de file, présente un profil intermédiaire.

- **Le bépridil (Cordium®) :**

Antagoniste des canaux calciques et, à des concentrations supérieures, des canaux sodiques rapides, ce qui rend compte de ses propriétés antiarythmiques de classe I.

MYOCYTE

- Les antagonistes calciques diminuent l'amplitude et la durée du plateau de dépolarisation et diminuent la contractilité du myocarde.
- Les potentiels d'action lents sont ceux du noeud sinusal et du NAV et sont très dépendants du calcium, alors que le sodium ne joue aucun rôle.
- Les antagonistes calciques entraînent donc à ce niveau une diminution de la fréquence de décharge du noeud sinusal (effet chronotrope négatif ou bradycardisant) et un ralentissement de la conduction dans le NAV (effet dromotrope négatif).

MUSCLE LISSE

Au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires :

La relaxation de la fibre musculaire lisse vasculaire entraîne une vasodilatation artériolaire et des gros troncs artériels, à l'origine, respectivement, d'une baisse des résistances périphériques systémiques et d'une amélioration de la compliance artérielle.

INDICATIONS...HTA

- La classe des antagonistes calciques représente un des traitements de première intention de l'HTA essentielle, suivant les directives de la Société internationale d'HTA et de l'OMS
- Ils ont un profil biochimique neutre, en particulier en ce qui concerne la glycémie et les lipides.
- Il n'y a pas de phénomène d'échappement lors de l'administration chronique, ni d'effet rebond à l'arrêt du traitement.

INSUFFISANCE CORONAIRE

- Les antagonistes calciques représentent un outil thérapeutique d'efficacité variable selon le type d'insuffisance coronaire.
- Ils augmentent le débit sanguin coronaire et lèvent le spasme des artères coronaires de gros calibre, épicardiques, spasme rencontré au cours de l'angor instable et de l'angor de Prinzmetal ;
- Ils diminuent la consommation en oxygène du myocarde

RHYTHMOLOGIE

- Le vérapamil et le diltiazem sont indiqués, par voie veineuse, dans les tachycardies paroxystiques supraventriculaires jonctionnelles qu'il y ait ou non un syndrome de WPW.
- Ils sont aussi indiqués dans la fibrillation, le flutter et la tachysystolie auriculaires, sauf si la conduction se fait de façon exclusive par une voie de préexcitation, car il existe un risque d'accélérer dangereusement la réponse ventriculaire.

Vasodilatateurs veineux

Dérivés nitrés

Les dérivés nitrés, nitrates et donneurs de NO, sont des vasodilatateurs, ces substances contiennent toutes dans leur structure chimique un ou plusieurs groupements NO capables d'activer directement la guanylate cyclase soluble du muscle lisse vasculaire et d'entraîner sa relaxation

Vasodilatateurs veineux

- Le NO+cystéine stimulent la guanylate cyclase qui transforme le GTP en GMPc
- Le GMPc : diminue la concentration calcium intracellulaire d'où relaxation
- le phénomène de tolérance

Vasodilatateurs veineux

- **Pharmacocinétique** : Agents liposolubles, absorption rapide et complète, premier passage hépatique évité par la voie sublinguale, dermique et veineuse
- **Action** : - Hémodynamique (diminution du retour veineux, diminution de la pression de l'OD, diminution de la PAP de la PCP et de la pression télédiastolique du ventricule gauche)

Coronaire : Indirect : Baisse des besoins en oxygène du myocarde par diminution de la pression pariétale secondaire à la baisse de la PTD

Direct : Vasodilatation coronaire qui lève le spasme associé et favorise la circulation de suppléance

Vasodilatateurs veineux

Indications Insuffisance cardiaque aigue et chronique Insuffisance coronaire aigue et chronique.

Effets secondaires : céphalées, bouffées vasomotrices, hypotension

Contre indications : Rétrécissement aortique, cardiomyopathie obstructive, infarctus du ventricule droit, pression artérielle systolique <90mmhg, utilisation de sildenafil(viagra) dans les 24h précédant

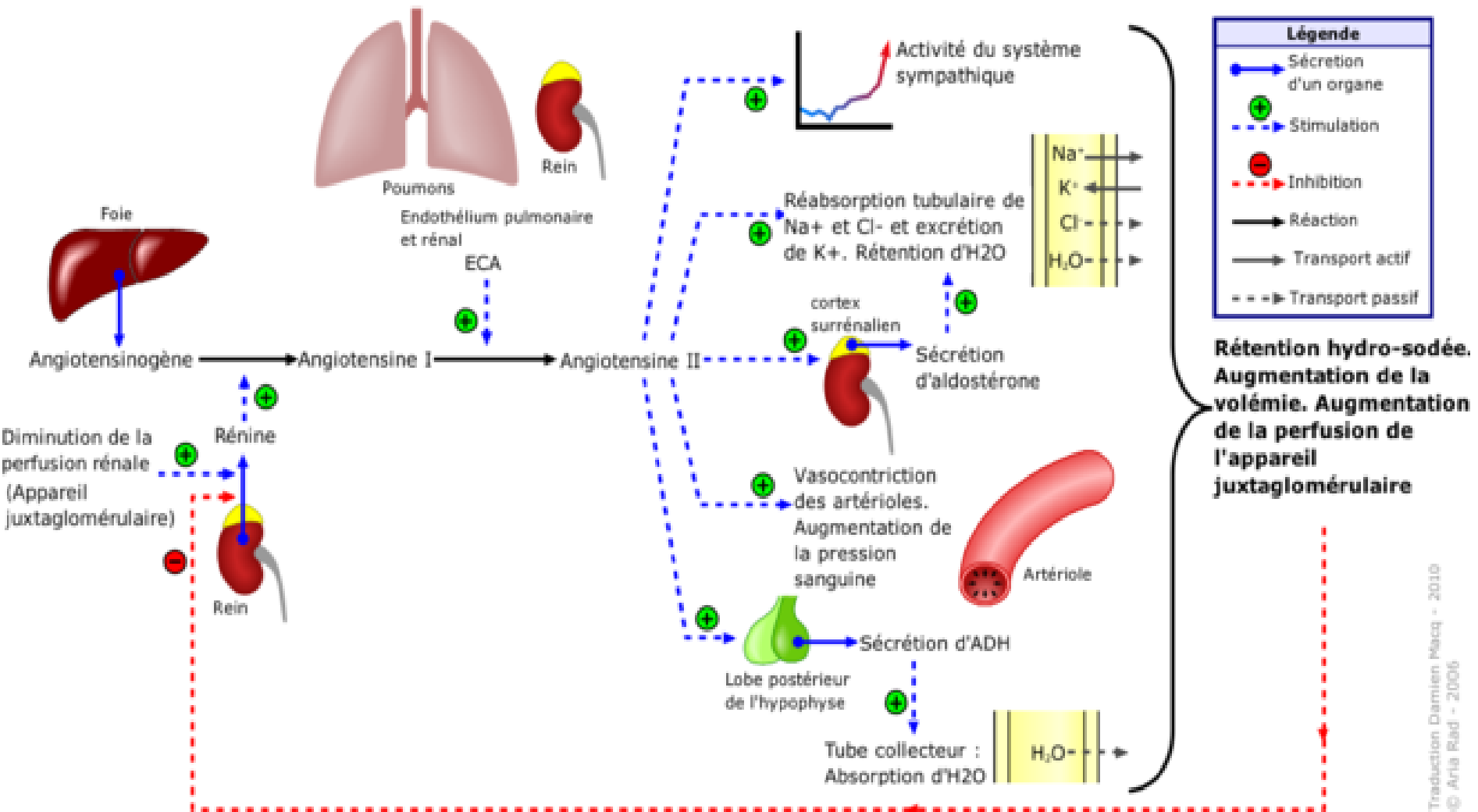
Vasodilatateurs veineux

Formes :

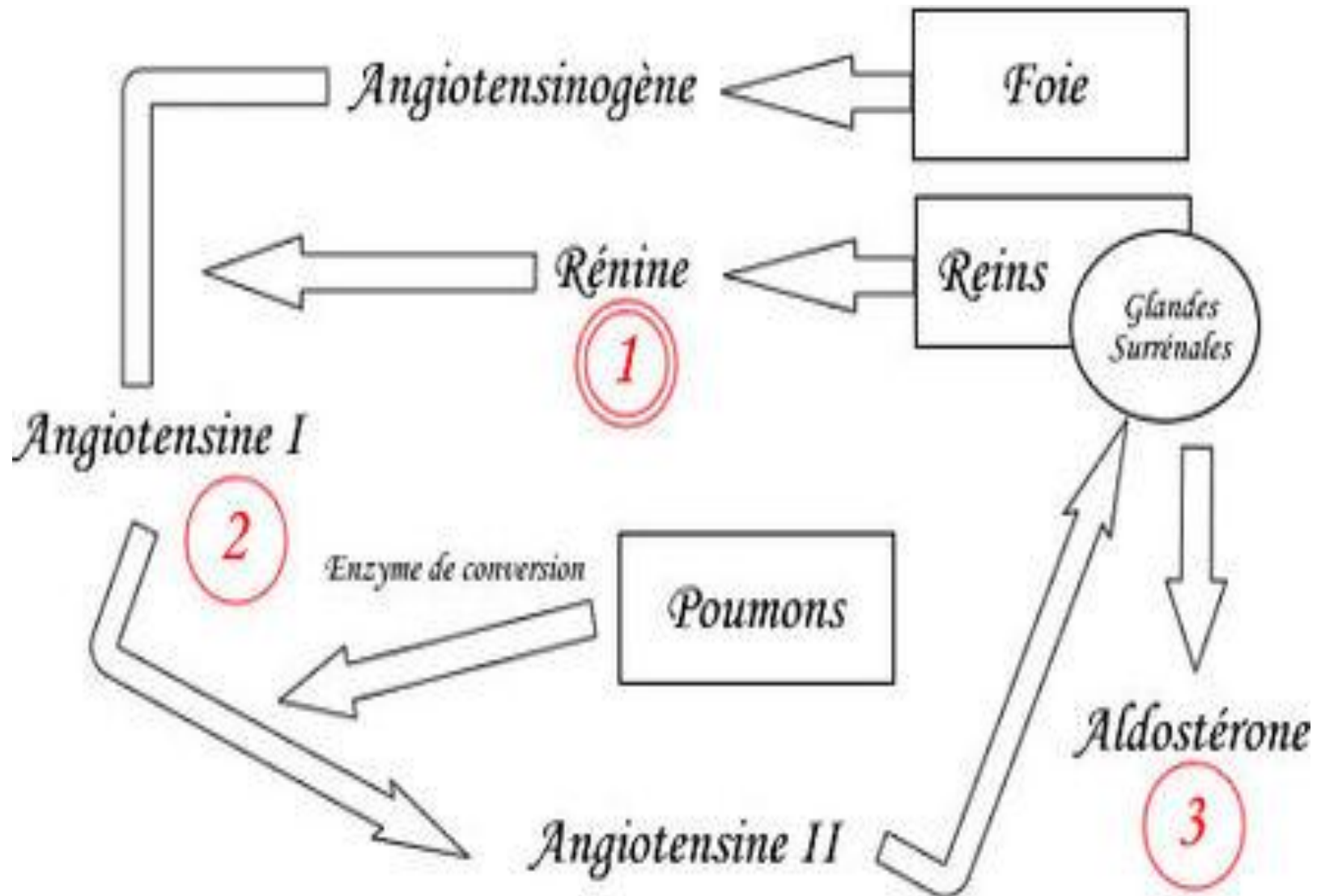
- Trinitrine : sublingual spray de 0,15 a 0,75mg par bouffée utilisation à la demande
Orale : comprimés de 2,5 a 7,5mg 1cp « 3fois
Patch transdermique de 5 a 15mg 1patch/j
Ampoules IV de 10mg de 0,5 a 4mg/h à la seringue électrique.
- Dinitrate d'isosorbide : sublinguale capsule de 1,25mg utilisation a la demande
Orale : Cp de 5 a 20mg 1cp « 3 a 4fois/j »
Ampoules IV à 10mg de 2 a 15mg/h à la seringue électrique

Vasodilatateurs mixtes

Système rénine-angiotensine-aldostérone



Vasodilatateurs mixtes



Vasodilatateurs mixtes

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'Angiotensine (IEC)

a) Mécanisme d'action :

Inhibiteurs compétitif de l'enzyme de conversion qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II a action vasoconstrictrice et trophique, enzyme clé également pour le système des bradykinines vasodilatatrice qui la transforme en kinine inactif

L'inhibition de cette enzyme diminue la concentration d'angiotensine II et augmente la concentration des bradykinines

Vasodilatateurs mixtes

b) Pharmacocinétique :

- Activation hépatique Délai d'action : <1h pour le captopril, 2 a 6h pour les autres

Demi vie : 12h pour les autres Elimination rénale

Vasodilatateurs mixtes

c) Indications :

- - HTA : baisse des chiffres tensionnels par baisse des résistances vasculaires sans phénomène de tachyphylaxie
- Insuffisance cardiaque chronique : Lutte contre l'activation excessive du système rénine angiotensine -
- Post infarctus : Diminution du remodelage négatif-
- Néphropathie diabétique :
- - Prévention cardiovasculaire : chez les patients aux multiples facteurs de risque

Vasodilatateurs mixtes

d) Effets secondaires :

- Diminution de la pression de perfusion rénale
- Collapsus vasculaire : hypotension sévère a la première dose surtout si le système renine angiotensine est hyper stimulé (insuffisance cardiaque, diurétiques,...) précaution (première dose test a 6,25mg de Captopril avec prise de la PA dans les 15min qui suivent, si la pression artérielle n'a pas chuté de plus de 20mmhg de systolique ou 10mmhg de diastolique, les IEC peuvent être prescrit a des doses supérieures.

Vasodilatateurs mixtes

- Hyperkaliémie (rare)
- Toux (par irritation des fibres C du nerf vague par la bradykinine-
- Oedème angioneurotique : rare mais grave, parfois asphyxie -
- Teratogénicité : au deuxième et troisième trimestre de la grossesse
- Autres effets secondaires du captopril (neutropénie, syndrome néphrotique, réaction cutanée)

Vasodilatateurs mixtes

Molécules :

- Captopril cp 25 à 50mg
- Enalapril cp à 5 et 20mg : la dose efficace étant de 20mg/j prise unique
- Ramipril cp 1,25 à 20mg : la dose efficace est de 5mg pour l'HTA et de 10mg pour les autres indications, en prise unique ou en deux prises quotidiennes
- Autres molécules (quinapril, lisinopril, bénazepril, trandolapril, fosinopril...)

Vasodilatateurs mixtes

2) Inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI)

- **a) Mécanisme d'action** : Inhibiteurs compétitifs des récepteurs AT1 de l'angiotensine II,
- **b) Pharmacocinétique** : Activation hépatique, élimination lente rénale et hépatique
- **c) Indication** : HTA Insuffisance cardiaque (alternative à l'IEC qui reste meilleur dans cette indication) Post infarctus (alternative à l'IEC qui reste meilleur dans cette indication)

Vasodilatateurs mixtes

Effets secondaires :

Les mêmes que pour les IEC mais la toux et l'oedeme angioneurotique sont exceptionnels, en cas de toux avec les IEC, les ARAI sont utilisés comme alternative, mais en cas d'oedeme angioneurotique, la possibilité de réaction croisée et la gravité de cet effet secondaire ne nous permettent pas l'essai des ARAI comme alternative.

Les molécules:

- Valsartan 80/160
- Irbésartan 150/300
- Olmésartan 40/80
- Candésartan 8/16
- Associations fixes aux thiazidiques