

Plan

Introduction

1. Mécanisme d'action
 2. Pharmacologie
 3. Pharmacocinétique
 4. Efficacité
 5. Indications et maniement de l'ALPRESS
 6. En pratique
-

Introduction

Les alpha-bloquants post-synaptiques réduisent le tonus vasoconstricteur sympathique : leur utilisation pour le traitement de l'hypertension artérielle apparaît donc particulièrement logique sur le plan pharmacologique.

L'antihypertenseur de référence dans cette classe est la prazosine¹, en particulier sous une forme galénique à libération prolongée, l'Alpress*. Les alpha-bloquants traditionnels et plus anciens sont plus ou moins spécifiques d'un type de récepteur alpha-adrénergique pré- ou postsynaptique et sont devenus des outils pharmacologiques : c'est le cas de la phénoxybenzamine, de la Régitine* (phentolamine) ou de dérivés des alcaloïdes de l'ergot de seigle. Depuis la mise sur le marché de l'Alpress*, d'autres alpha-bloquants post-synaptiques ont été étudiés. En France, ils sont utilisés dans les troubles de la motilité vésicale induits par l'adénome de la prostate et non comme antihypertenseur.

1. Mécanismes d'action

La prazosine bloque de façon compétitive et sélective les alpha-adrénocepteurs post-synaptiques. Elle réduit ainsi le tonus vasoconstricteur d'origine sympathique et entraîne une vasodilatation des vaisseaux artériels de résistance (et des veines). Ce mécanisme sous-tend ses indications thérapeutiques actuelles ; outre l'hypertension artérielle, le syndrome ou la maladie de Raynaud et l'insuffisance ventriculaire gauche. L'absence d'effet sur les récepteurs présynaptiques, dont le blocage majore la libération de noradrénaline par la fibre sympathique, expliquerait l'absence habituelle de tachycardie au cours de la baisse tensionnelle induite par la prazosine.

Le blocage des alpha-adrénocepteurs de la paroi vésicale est utilisé pour réduire la gêne fonctionnelle vésicale provoquée par l'hypertrophie prostatique. La distinction d'alpha-récepteurs post-synaptiques propre au muscle lisse vésical (α_1B) d'avec les récepteurs des fibres lisses vasculaires (α_1A) a favorisé la recherche d'alpha-bloquants post-synaptiques plus susceptibles d'agir sur les symptômes urologiques que d'abaisser la pression artérielle. Aux doses thérapeutiques, cette éventuelle spécificité reste le plus souvent incomplète.

¹ Certains antihypertenseurs, tel le labétalol ou Trandate*, comportent dans leur profil d'action pharmacologique une action alpha-bloquante.

2. Pharmacologie

Expérimentale

La prazosine marquée est utilisée pour identifier les récepteurs α_1 -adrénergiques. Elle s'y fixe de façon totalement sélective aux faibles concentrations.

La prazosine inhibe la réponse pressive à l'injection de noradrénaline. Elle bloque la contraction des muscles lisses d'un vaisseau lors d'une stimulation électrique des fibres sympathiques post-ganglionnaires ; sur une telle préparation, elle n'a aucun effet sur la libération de noradrénaline à partir des terminaisons présynaptiques (médiée par les α_2 -adrénocepteurs).

Pharmacologie clinique

La baisse de la pression artérielle est liée à une baisse des résistances périphériques. Ceci peut être accompagné d'une augmentation de la fréquence cardiaque en position debout : en effet, la prazosine inhibe les adaptations hémodynamiques (vasoconstriction veineuse d'origine sympathique) au passage à la position debout et peut ainsi favoriser la survenue d'une hypotension orthostatique.

3. Pharmacocinétique

La résorption digestive est rapide (avec un pic plasmatique atteint en 1 à 2 h) mais incomplète et variable selon les personnes (biodisponibilité d'environ 50%). La demi-vie plasmatique est relativement courte (2 à 3 h), essentiellement en raison d'un métabolisme hépatique avec formations de nombreux métabolites dont certains sont faiblement actifs. Des interactions cinétiques ou métaboliques ne sont pas connues.

Ces caractéristiques, en particulier la brièveté de la demi-vie d'élimination nécessitant plusieurs prises quotidiennes, sont peu favorables au traitement au long cours de l'hypertension. C'est pourquoi, une forme galénique particulière, l'Alpress*, a été mise au point : il s'agit d'un système osmotique (dénommé GITS) sous forme de gélule, d'où la prazosine est libérée à un taux constant au cours de son transit le long du tube digestif. Il permet d'éviter les pics de concentration et assure un plateau de concentration plasmatique dose-dépendant et stable de la 6^e à la 24^e heure. La biodisponibilité de la prazosine ainsi présentée n'est que de 50% de la prazosine à libération immédiate : ceci explique que les posologies d'Alpress* soient constamment supérieures aux posologies de Minipress*.

4. Efficacité

L'activité antihypertensive de la prazosine est parfaitement établie. Ainsi, le médicament a pris rang de traitement antihypertenseur de première intention dans le consensus du JNV5 en 1999. Outre son efficacité sur les chiffres tensionnels, l'absence d'effets délétères sur les lipides plasmatiques et la régulation de la glycémie a été alors considérée comme déterminante.

L'étude ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) vient d'apporter des informations complémentaires importantes. Elle veut tester l'hypothèse que pour une même baisse tensionnelle, différentes classes d'antihypertenseurs peuvent se distinguer par leur bénéfice sur la morbi-mortalité cardiovasculaire. Menée chez plus de 42.000 hypertendus âgés de plus de 55 ans et présentant un risque cardio-vasculaire élevé, elle compare en double aveugle des sous-groupes traités soit par un diurétique thiazidique (chlorthalidone, environ 15.000 patients) servant de référence, par un IEC, par une dihydropyridine antagoniste calcique, ou enfin par un alpha-bloquant proche de la prazosine (doxazosine ou Zovan*) disponible en France pour le traitement du prostatisme. Une analyse intermédiaire après 3,3 ans de ce sous-groupe d'environ 9000 personnes montre que le risque de survenue d'insuffisance cardiaque est plus élevé sous doxazosine que sous diurétique (RR = 2,04 ; IC 95% 1,79 - 2,32). Ce résultat a conduit le comité chargé de la sécurité à interrompre ce bras de l'étude.

Ce résultat est important et appelle plusieurs commentaires :

- i) la doxazosine est certainement moins efficace qu'un diurétique pour prévenir la survenue d'une insuffisance cardiaque chez des patients à risque. Peut-être en favorise-t-elle l'apparition, en réduisant l'élimination urinaire du sodium comme d'autres vasodilatateurs.
- ii) Il n'est pas possible d'affirmer que ce résultat peut-être extrapolé à la prazosine ou aux autres alpha-bloquants utilisés dans le traitement des symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Chez l'hypertendu insuffisant cardiaque, il peut paraître prudent d'éviter la prescription d'un alpha-bloquant en particulier s'il s'agit d'une monothérapie antihypertensive.
- iii) La baisse tensionnelle n'est pas le seul paramètre à considérer pour évaluer l'efficacité d'un antihypertenseur.

5. Indications et maniement de l'ALPRESS*

L'indication retenue par l'AMM de l'Alpress* n'a pas varié en France : l'hypertension artérielle. Dans leur consensus datant de 1999, l'OMS et la Société Internationale d'Hypertension (J. Hypertension, 1999, 17: 151-183) conseillaient l'emploi des alpha-bloquants chez l'hypertendu présentant une hypertrophie prostatique, évoquaient leur intérêt en cas d'intolérance au glucose ou de dyslipémie, mais les déconseillaient en cas de baisse tensionnelle orthostatique.

Avec l'étude ALLHAT, il paraît logique de retenir le risque de survenue d'insuffisance cardiaque chez des hypertendus à risque cardio-vasculaire élevé et âgés de plus de 55 ans pour réserver le médicament aux prescriptions en association et en deuxième intention. La neutralité métabolique de la prazosine reste un point fort, de même que l'intérêt de la forme galénique de l'Alpress* en prise unique quotidienne qui empêche les pics plasmatiques responsables d'hypotension orthostatique. Enfin, l'Alpress* est susceptible d'avoir un intérêt particulier chez des hypertendus atteints de prostatisme.

L'effet indésirable le moins rare et le plus préoccupant reste l'hypotension orthostatique, cause d'inconfort mais aussi de risque cérébral, en particulier chez la personne âgée. Il est prudent de régler la posologie d'après les valeurs tensionnelles mesurées lors du passage à la position debout après repos. Il est préférable d'en éviter la prescription chez des hypertendus atteints de sténoses carotidiennes préoccupantes.

6. En pratique

Les pièges à éviter

- Les alpha-bloquants indiqués en cas d'hypertrophie prostatique restent susceptibles d'avoir un effet hypotenseur ou de potentialiser une baisse orthostatique en association avec d'autres antihypertenseurs.
- L'association d'alpha-bloquant à un anticalcique de la famille des dihydropyridines peut être particulièrement synergique. En bloquant la riposte sympathique à l'effet vasodilatateur de l'anticalcique, cette association peut provoquer une chute tensionnelle brutale.
- La matrice de la gélule d'Alpress* passe dans les selles. Certains hypertendus particulièrement observateurs le remarquent et croient avoir éliminé le médicament sans le résorber.

Pour en savoir plus

Van ZWIETEN P.A. Alpha-adrenoceptor antagonists. Pharmacology of anti-hypertensive therapeutics. D. GANTEN and J.P. MULROW eds. Springer Verlag. 1 vol. Berlin 1990, pp. 105.129.