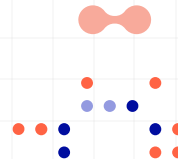




Pharmacologie cardiovasculaire



Dr Sabine Mainbourg



Plan

01

Classes médicamenteuses

- Médicaments du SRAA
- Béta bloquants
- Diurétiques
- Inhibiteurs calciques

02

Indications

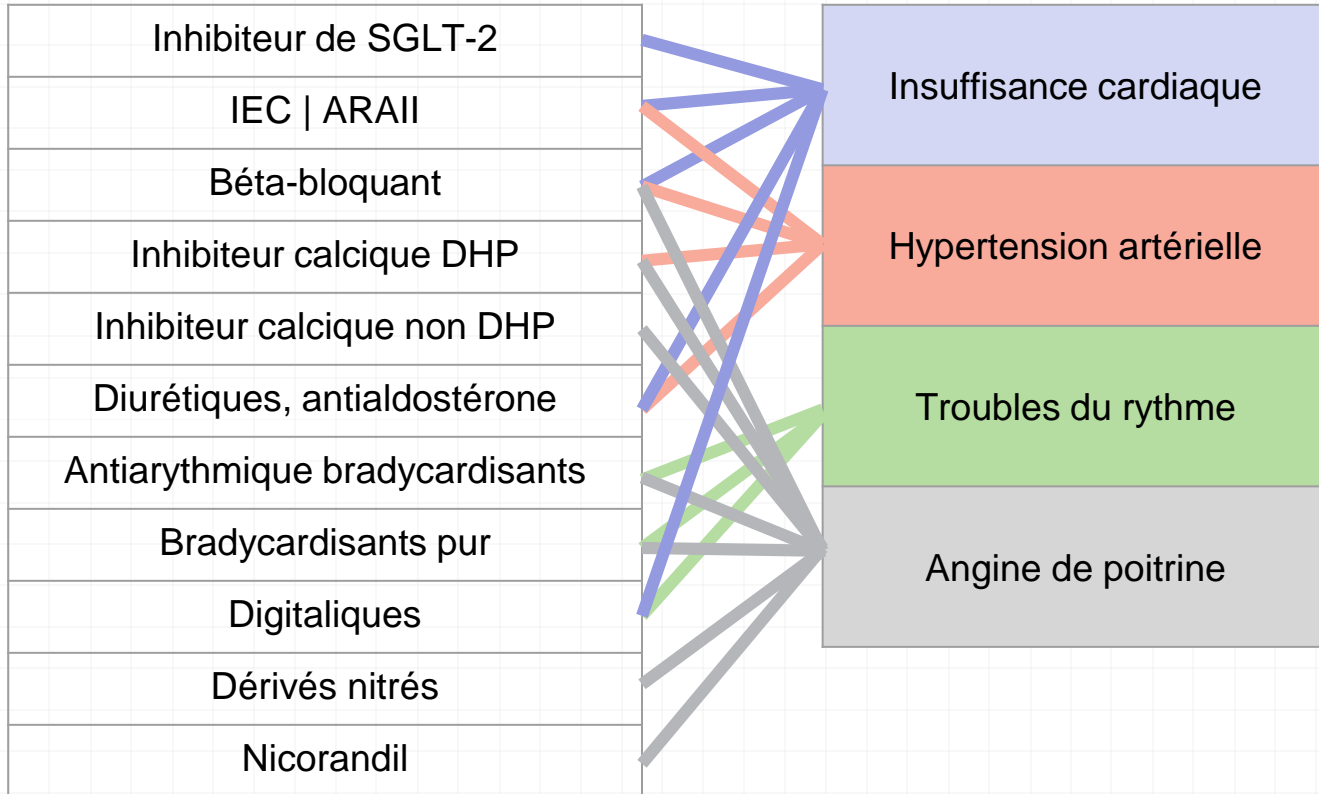
- Anti-hypertenseurs
- Anti-angineux
- Antiarythmique
- Insuffisance cardiaque

Médicaments et indications

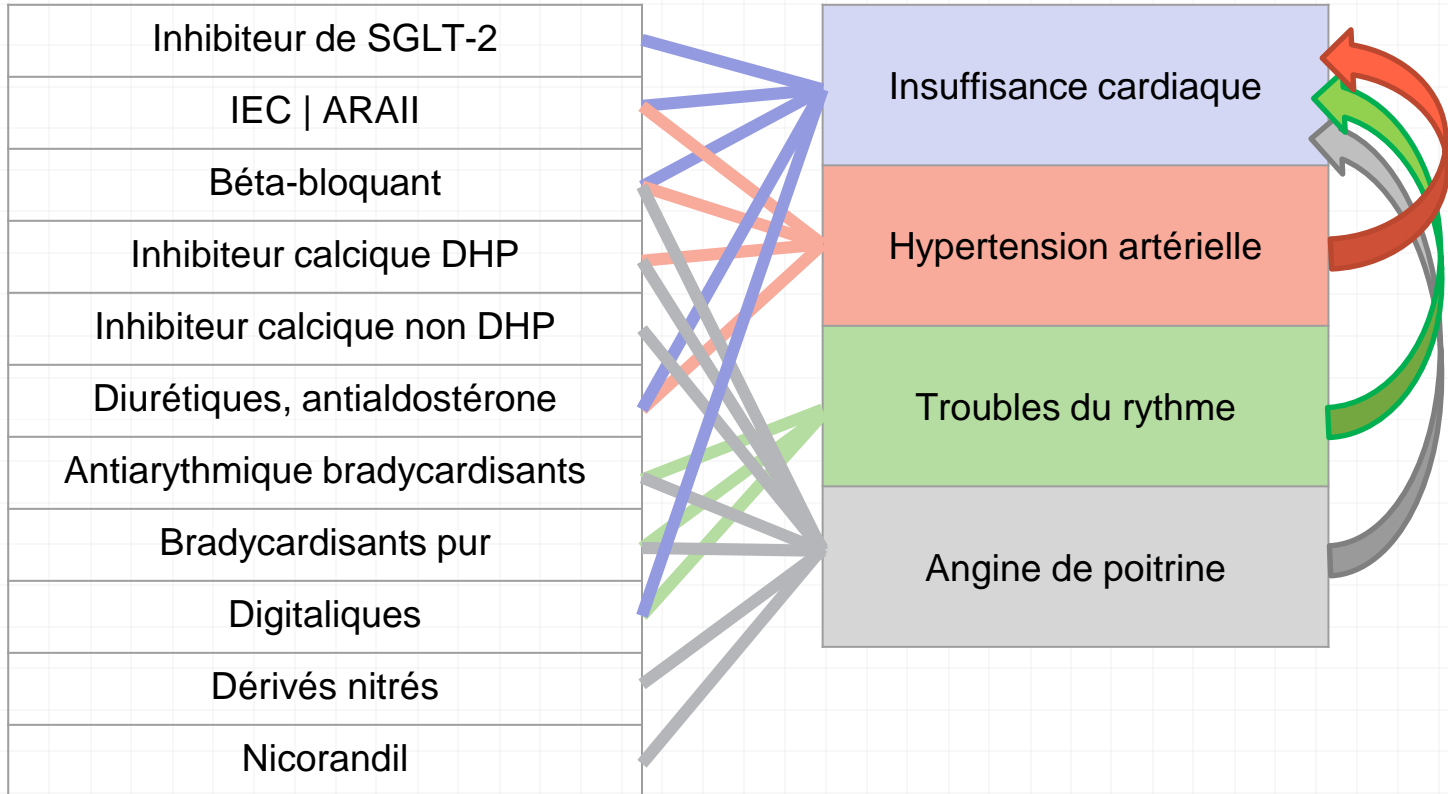
Inhibiteur de SGLT-2
IEC ARAII
Béta-bloquant
Inhibiteur calcique DHP
Inhibiteur calcique non DHP
Diurétiques, antialdostérone
Antiarythmique bradycardisants
Bradycardisants pur
Digitaliques
Dérivés nitrés
Nicorandil

Insuffisance cardiaque
Hypertension artérielle
Troubles du rythme
Angine de poitrine

Médicaments et indications



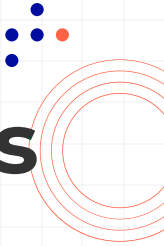
Médicaments et indications



1.1

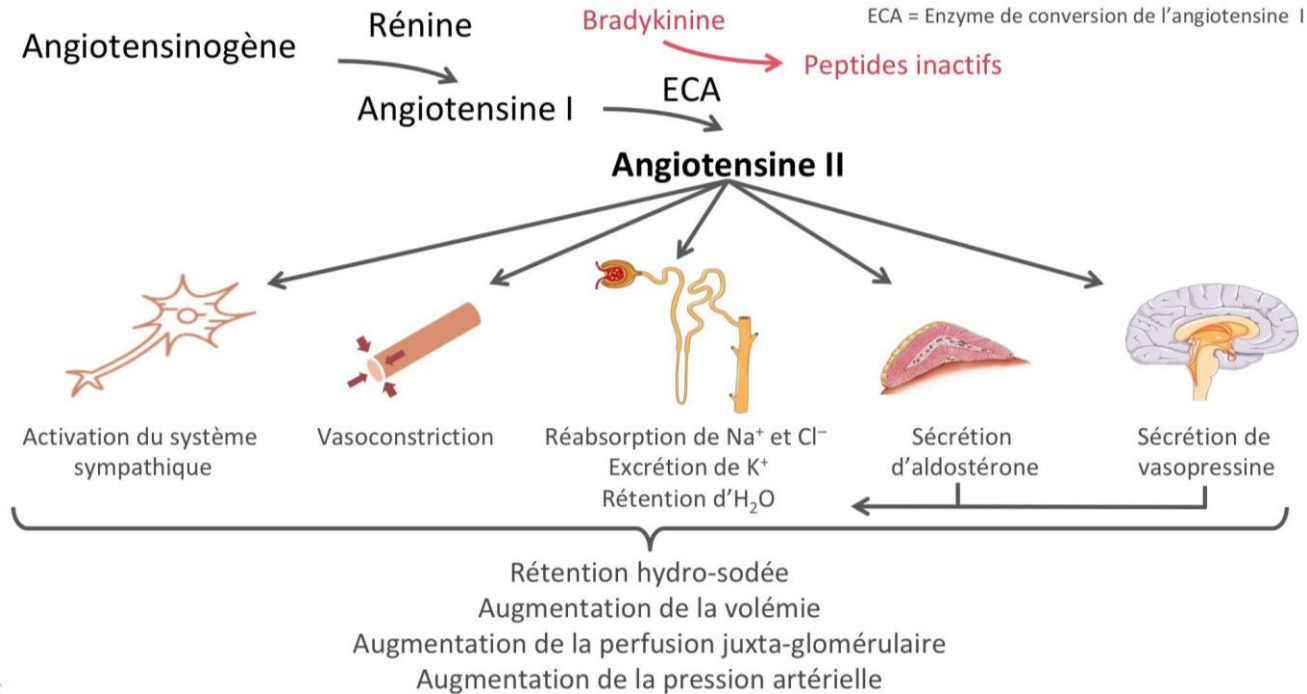


Classes médicamenteuses

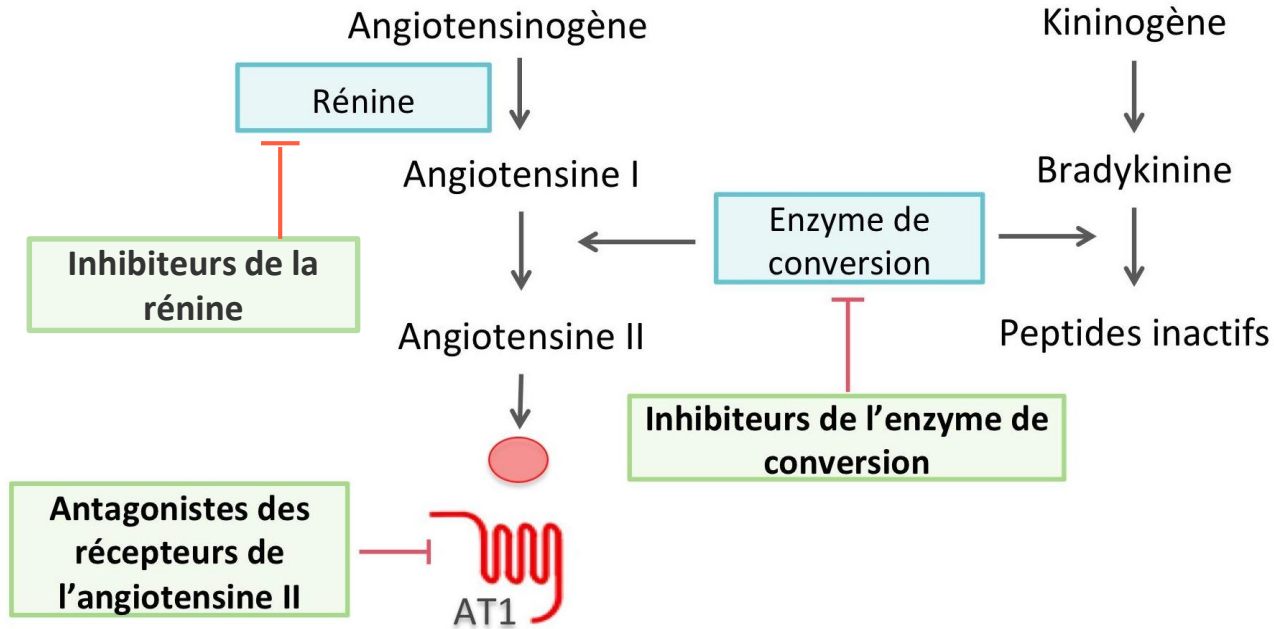


**Antagonistes du système rénine
angiotensine aldostérone**

Médicaments antagonistes du système rénine angiotensine aldostérone



Médicaments antagonistes du système rénine angiotensine aldostérone



Médicaments antagonistes du système rénine angiotensine aldostérone

Inhibiteur de l'enzyme de conversion IEC

Mécanisme d'action

- inhibent la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II
- augmentent les concentrations de bradykinine (polypeptide endogène vasodilatateur)
- Sujet sain : effet hypotenseur réel mais modeste
- Si activité rénine plasmatique élevée, effet hypotenseur immédiat et soutenu

Antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine ARA II

Mécanisme d'action

- inhibiteurs compétitifs des récepteurs AT1 de l'angiotensine
- irréversible en présence d'angiotensine II (lente dissociation du récepteur - tolérance pour les oublis de dose)
- diminution des résistances artérielles périphériques, sans augmentation de la fréquence cardiaque ni du tonus sympathique

Médicaments antagonistes du système rénine angiotensine aldostérone

IEC et ARA II

Pharmacocinétique

- Majoritairement des pro-drogues inactives hydrolysée en métabolite actif
- $\frac{1}{2}$ vie très variable entre 2h et 40h
- Prise ~ 1 /jour
- Biodisponibilité entre 13 et 75%
- Elimination essentiellement rénale

Variabilité de la réponse

Sels de potassium,
diurétiques épargneurs
potassiques

risque d'hyperkaliémie

AINS

risque majoré d'insuffisance rénale, et d'hyperkaliémie

Diurétiques de l'anse et
thiazidiques

risque d'hypotension artérielle et/ou d'insuffisance rénale aiguë en cas de déplétion hydrosodée

Lithium

risque d'augmentation de la lithémie par diminution de l'excrétion

Médicaments antagonistes du système rénine angiotensine aldostérone

IEC et ARA II

Contre indications

- Sténose bilatérale des artères rénales
- Œdème angioneurotique (IEC++)
- Grossesse (passage placentaire) : Du fait de l'hypotension artérielle fœtale, survenue d'oligamnios, de retard de croissance, et de mort fœtale in utero. La prescription de médicaments du système rénine-angiotensine est formellement contraindiquée.
- Allaitement (passage)

Médicaments antagonistes du système rénine angiotensine aldostérone

IEC et ARA II

Effets indésirables communs à toutes les molécules

Nature de l'effet indésirable	Gravité	Estimation de la fréquence	En savoir plus sur l'effet indésirable
Hypotension orthostatique ou non	modérée	Fréquent	Une chute brutale de la pression artérielle peut survenir après la première prise en cas de stimulation préalable du système rénine-angiotensine.
Hyperkaliémie	variable	Rare	principalement observée en cas d'insuffisance rénale, de prise concomitante de potassium ou de diurétiques épargneurs potassiques.
Insuffisance rénale aiguë	grave	Rare	Une prise en charge adaptée permet de récupérer une fonction rénale avec peu de séquelle en général
Œdème angioneurotique	grave	Rare : 0,1 à 0,5 % sous IEC	Lié à l'accumulation de bradykinine et à l'inhibition de l'inhibiteur de la fraction C1 du complément, plus fréquente sous IEC, plus fréquente chez les sujets mélanodermes
Foetotoxicité	très grave	Exceptionnel	Du fait de l'hypotension artérielle fœtale, survenue d'oligamnios, de retard de croissance, et de mort fœtale. La grossesse est une contreindication formelle.

Médicaments antagonistes du système rénine angiotensine aldostérone

IEC et ARA II

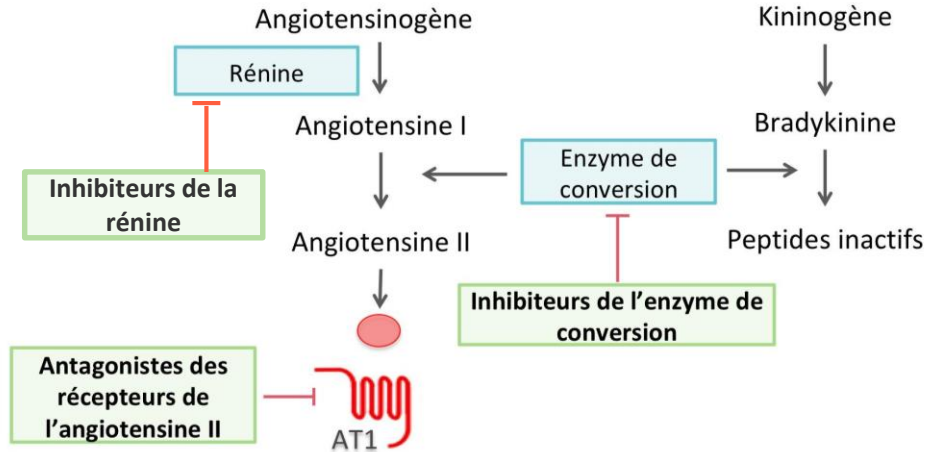
Effets indésirables spécifiques aux IEC

Nature de l'effet indésirable	Gravité	Estimation de la fréquence	En savoir plus sur l'effet indésirable
Toux	bénin	Fréquent : 5 à 20 % pour les IEC, 1 à 3 % sous ARA II	Toux sèche, survenant dans la semaine à 6 mois après initiation du traitement. Elle est liée à l'accumulation de bradykinine et substance P, et cesse dans les 4 jours après arrêt du traitement.
Modification du goût, rashes cutanés	bénin	Rare	Principalement liées au captopril
Neutropénie	Grave	Rare	Principalement en cas de néphropathie associée

Médicaments antagonistes du système rénine angiotensine aldostérone

Antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine (ARA II)

- inhibiteurs compétitifs des récepteurs AT1 de l'angiotensine
- irréversible en présence d'angiotensine II (lente dissociation du récepteur - tolérance pour les oublis de dose)
- diminution des résistances artérielles périphériques, sans augmentation de la fréquence cardiaque ni du tonus sympathique.



Inhibiteurs de la rénine

- 2^{de} intention
- Empêchent la formation d'angiotensine I

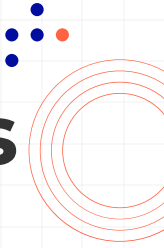
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)

- inhibent la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II
- augmentent les concentrations de bradykinine (polypeptide endogène vasodilatateur)

1.2

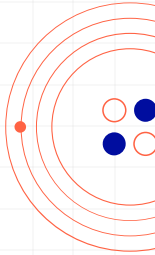


Classes médicamenteuses



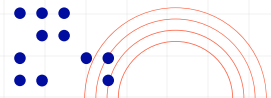
Bétabloquants

Les bêta bloquants



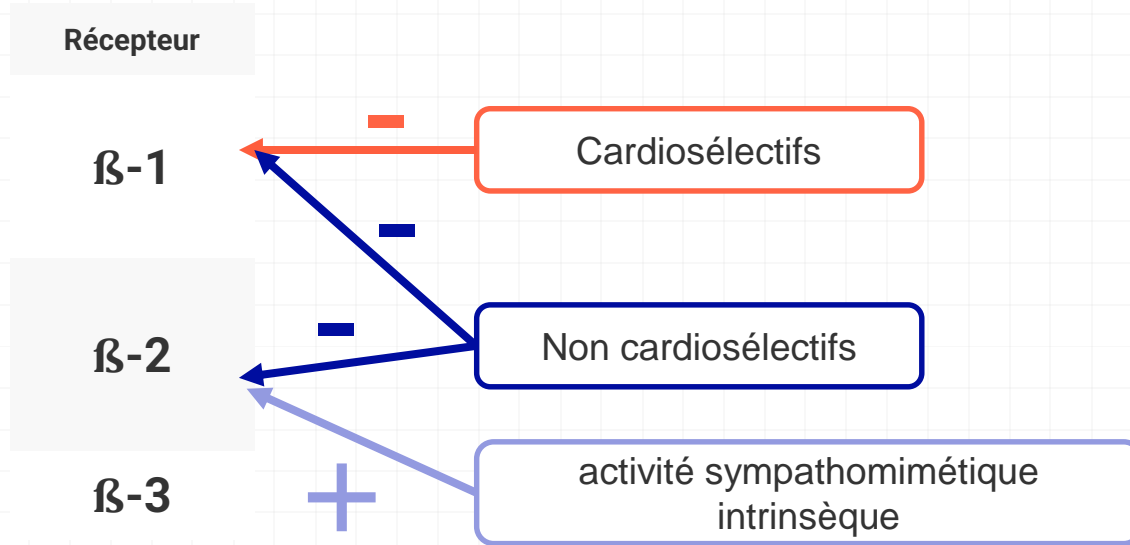
Rappel physiopathologique : stimulation des récepteurs β -adrénergiques

Récepteur	Tissus et activités cibles	Effets de la stimulation
β -1	Fréquence cardiaque Contractilité myocardique Conduction atrio-ventriculaire Sécrétion de rénine Lipolyse	Accélération Augmentation Accélération Augmentation Libération d'acides gras libres
β -2	Artères musculaires Bronches Utérus (gravide) Pancréas (sécrétion d'insuline)	Dilatation Dilatation Relaxation Majoration de la sécrétion lors d'augmentation de la glycémie
β -3	Tissu adipeux	Lipolyse



Les bêta bloquants

Rappel physiopathologique : stimulation des récepteurs β -adrénergiques



Les bêta bloquants

Cardio-sélectivité :
sélectivité pour le
récepteur β_1 -adrénergique

ASI : activité
sympathomimétique
intrinsèque, comme un
agoniste β -adrénergique
partiel.

Carvedilol
Labetalol
Propranolol
Timolol

*Non
cardiosélectif
ASI +*

Cardiosélectif
ASI +

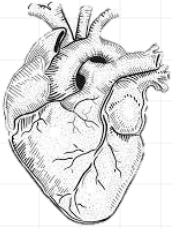
Acébutolol
Céloprolol

Non
cardiosélectif
ASI -

Cardiosélectif
ASI -

Aténolol
Bisoprolol
Métoprolol
Néбиволол

Les bêta-bloquants



Blocage des récepteurs β_1 -adrénergiques cardiaques :

- Diminution de la contractilité : effet **inotrope négatif**.
 - Diminution de la FC au repos, mais surtout à l'effort : effet **chronotrope négatif**.
- > **diminution du débit cardiaque** -> **diminution de la pression artérielle**.
- Allongement du temps de conduction auriculo-ventriculaire : effet **dromotrope négatif**.
 - Diminution de l'excitabilité cardiaque : effet **bathmotrope négatif**.



Inhibition de la stimulation β_2 -adrénergique du muscle lisse vasculaire :

- Augmentation du tonus vasculaire
- Diminution du débit cardiaque -> hyperstimulation sympathique
- Augmentation des résistances vasculaires périphériques en début de traitement (puis diminution des résistances) – Moindre si ASI associée



Diminution de la sécrétion de **rénine** -> réduction concentration angiotensine II et aldostérone plasmatiques

Bronchoconstriction | Hyperréactivité bronchique

Réduction de la **glycogénolyse hépatique** (BB non cardiosélectifs), pouvant aggraver hypoglycémies du diabétique

Les bêtabloquants

Pharmacocinétique, variabilité de la réponse

- Liée à la liposolubilité

β-bloqueurs très liposolubles

- Absorbés / TD .
- liés à 90% aux PP
- Vd grand SNC +++
- action sur les centres régulateurs de la PA

Inconvénients :

métabolisme hépatique FPH +++
courte durée d'action
T1/2 courte

Médicaments :

Propranolol ,
labétolol, métoprolol, oxprénolol

β-bloqueurs hydrosolubles

- moins absorbés par le tube digestif.
- peu métabolisés par le foie.
- peu liés aux protéines plasmatiques.
- Elimination rénale .
- Vd restreint.
- T1/2 long
- Traversent peu la BHE, peu d'effets sur le SNC

Inconvénients :

affectée / insuffisance rénale
moins efficaces : HTA

Médicaments :

aténolol, nadolol et sotalol

Les bêtabloquants

Indications

- Traitement de l'**hypertension artérielle**
- Traitement prophylactique des **crises angineuses** (traitement de référence de l'angor d'effort stable) et traitement chronique préventif des accidents cardiovasculaires après syndrome coronaire aigu,
- Prévention de certains **troubles du rythme ventriculaire** (en particulier en post-infarctus du myocarde),
- Traitements de l'**insuffisance cardiaque systolique chronique** : quatre β -bloqueurs (carvédilol, bisoprolol, métoprolol LP, nébivolol) ont une AMM dans cette indication,
- Prévention des récurrences de certains **troubles du rythme supra-ventriculaires** (fibrillation atriale) : 1 β -bloqueur (sotalol) a une AMM dans cette indication.

Autres indications non cardiovasculaires :

- manifestations cardiovasculaires des hyperthyroïdies,
- prévention des hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes,
- traitement de fond des migraines et algies faciales,
- prise en charge des tremblements en particulier essentiels,
- traitement du glaucome

Les bêtabloquants

Contre indications absolues

- BPCO sévères,
- Bloc auriculoventriculaire de haut degré non appareillé,
- Bradycardie sinusale (< 45 b/mn) et dysfonction sinusale,
- Syndrome de Raynaud sévère

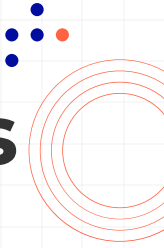
Autrefois :

Insuffisance cardiaque (devenue maintenant une indication),
Asthme : *Les bêtabloquants cardio-sélectifs administrés en cas de maladie réversible légère à modérée des voies respiratoires ou de BPCO n'ont pas entraîné d'effets respiratoires indésirables. Étant donné leur bénéfice avéré dans des affections telles que l'insuffisance cardiaque, les arythmies cardiaques et l'hypertension, ces produits ne doivent pas être refusés à ces patients. L'innocuité à long terme doit encore être établie.*

1.3



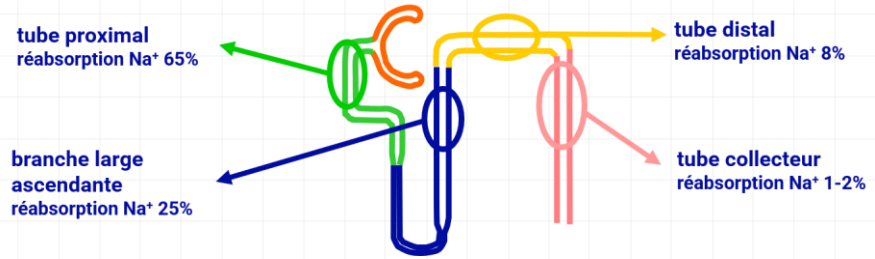
Classes médicamenteuses



Diurétiques

Diurétiques

Effet par inhibition d'un transport apical



Action sur le tube proximal
Mécanisme : inhibiteur de l'échangeur Na^+ / H^+ secondaire à l'inhibition de l'anhydrase carbonique

Diurétiques proximaux :
acétazolamide

Diurétiques de l'anse

Action sur la branche large ascendante de Henle
Mécanisme : inhibiteur du transporteur $\text{Na}^+ \text{K}^+ 2 \text{Cl}^-$

Action sur le tube collecteur
Mécanisme : inhibiteur du canal épithélial sodium

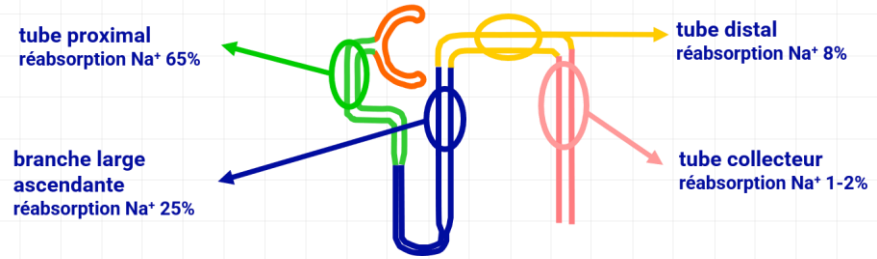
Diurétiques distaux épargneurs du potassium

Thiazidiques

Action sur le tube distal
Mécanisme : inhibiteur du transporteur $\text{Na}^+ / \text{Cl}^-$

Diurétiques

Effet par inhibition d'un transport apical



Action sur le tube proximal
Mécanisme : inhibiteur de l'échangeur Na^+ / H^+ secondaire à l'inhibition de l'anhydrase carbonique

Diurétiques proximaux :
acétazolamide

Diurétiques de l'anse

Action sur la branche large ascendante de Henle
Mécanisme : inhibiteur du transporteur $\text{Na}^+ \text{K}^+ 2\text{Cl}^-$

Efficaces au sens pharmacologique, mais impact inconnu sur le risque CV

Action sur le tube collecteur
Mécanisme : inhibiteur du canal épithélial sodium

impact sur le risque CV non connu

Diurétiques distaux épargneurs du potassium

Thiazidiques

Action sur le tube distal
Mécanisme : inhibiteur du transporteur $\text{Na}^+ / \text{Cl}^-$

Associés à une démonstration de bénéfice clinique : **réduction du risque CV** (seuls ou en association avec un épargneur potassique)

Diurétiques

Diurétiques de l'anse



↗↗ diurèse,
↗↗ excrétion du sodium
(natriurétiques)
↗↗ excrétion du potassium
(kaliurétiques)

contraction des
volumes
extracellulaires

Déshydratation
extracellulaire
Insuffisance rénale
fonctionnelle (pré-
rénale)
Hypotension artérielle
orthostatique
Risque
d'hypokaliémie et
d'hyponatrémie.

Indications

- Surcharge hydrosodée / oedèmes de l'insuffisance cardiaque, de la cirrhose et de l'insuffisance rénale ou du syndrome néphrotique
- Hyperkaliémie menaçante (effet hypokaliémiant)
- Hypercalcémie menaçante (indication plus rare et plus discutée)

Attention

- Autre néphrotoxique
- Lithium
- Insuffisance rénale
- IEC ou AINS
- Allongement du QT (hypoK)

Effets indésirables (autres)

- Ototoxicité
- Hyperglycémie
- Anomalie du profil lipidique

Diurétiques les plus puissants

Délai d'action est bref (30 min per os et 10 min IV), durée d'action courte (4 h per os et 3 h IV).

Efficacité corrélée à la dose

Diminution d'efficacité en cas d'insuffisance rénale

Diurétiques

Effet diurétique est moins rapide, moins puissant, plus progressif et plus prolongé que les diurétiques de l'anse
Effet maximal limité quelque soit la dose.

Diurétiques thiazidiques



↗ diurèse,
↗ excrétion du sodium (natriurétiques)
↗ excrétion du potassium (kaliurétiques)

contraction des volumes extracellulaires

Déshydratation extracellulaire
Insuffisance rénale fonctionnelle (pré-rénale)
Hypotension artérielle orthostatique
Risque d'hypokaliémie et d'hyponatrémie.

Indications

HTA essentielle à fonction rénale conservée

Attention

- Autre néphrotoxique
- Lithium
- Insuffisance rénale
- IEC ou AINS
- Allongement du QT (hypok)

Effets indésirables (autres)

- Hypomagnésémie
- Hyperglycémie
- Anomalies du profil lipidique
- Réactions immunoallergiques (rare)
- Impuissance (rare)

Diurétiques

Antialdostérogène et apparentés



↗ Diurèse
↗ Excrétion du sodium (natriurétiques)
↗ Réabsorption du potassium (épargneurs de potassium)

contraction des volumes extracellulaires

Déshydratation extracellulaire
Insuffisance rénale fonctionnelle (pré-rénale)
Hypotension artérielle orthostatique
Risque d'**hyperkaliémie**, +/- hyponatrémie

Indications

- traitement de fond de l'insuffisance cardiaque chronique systolique (aux stades II, III et IV de la NYHA)
- hypertension artérielle essentielle.

Attention

- Autre néphrotoxique
- Lithium
- Insuffisance rénale
- IEC ou AINS
- hyperkaliémie

Effets indésirables

- Hyperkaliémie
- Gynécomasties, impuissance, troubles menstruels pour les antagonistes non spécifiques (spironolactone, pas éplérénone)
- Acidose métabolique
- Réactions immunoallergiques (rare)

Biodisponibilité 70%.

Métabolisme hépatique (CYP 3A4), métabolites actifs éliminés par voie urinaire.

Effet maximal atteint en 24-48h.

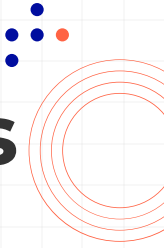
Diurétiques

	Diurétiques de l'anse (Furosémide)	Diurétiques thiazidiques (Hydrochlorothiazide)	Diurétiques anti-aldostérone et apparentés
Lieu d'action	Branche large ascendante de l'anse de Henlé	Segment cortical de dilution et tube contourné distal	Fin du tube contourné distal et début du tube collecteur
Cible pharmacologique	Inhibition du cotransporteur $\text{Na}^+\text{K}^+2\text{Cl}^-$	Inhibition du cotransporteur Na^+Cl^-	Antagonisme du récepteur de l'aldostérone ou inhibition directe du canal sodique par les diurétiques apparentés
Excrétion urinaire de sodium	Jusqu'à 20% du sodium filtré du glomérule	Jusqu'à 4% du sodium filtré du glomérule	Jusqu'à 2% du sodium filtré du glomérule
Excrétion urinaire de potassium / Kaliémie	Très augmentée / diminuée	Augmentée / Diminuée	Diminuée / Augmentée
Diurèse	Très augmentée	Modérément augmentée	Modérément augmentée
Excrétion urinaire d'acide urique	Diminuée	Diminuée	Diminuée
Excrétion urinaire de calcium	Augmentée	Diminuée	Inchangée
Uricémie	Augmentée (risque de goutte)	Augmentée (risque de goutte)	Augmentée (risque de goutte)
Equilibre acide base	Alcalose hypochlorémique	Alcalose hypochlorémique	Acidose hyperchlorémique
Risque de déshydratation extracellulaire	Très augmenté	Augmenté	Augmenté
Risque d'insuffisance rénale fonctionnelle	Très augmenté	Augmenté	Augmenté
Risque d'hypotension artérielle orthostatique	Très augmenté	Augmenté	Augmenté

1.4



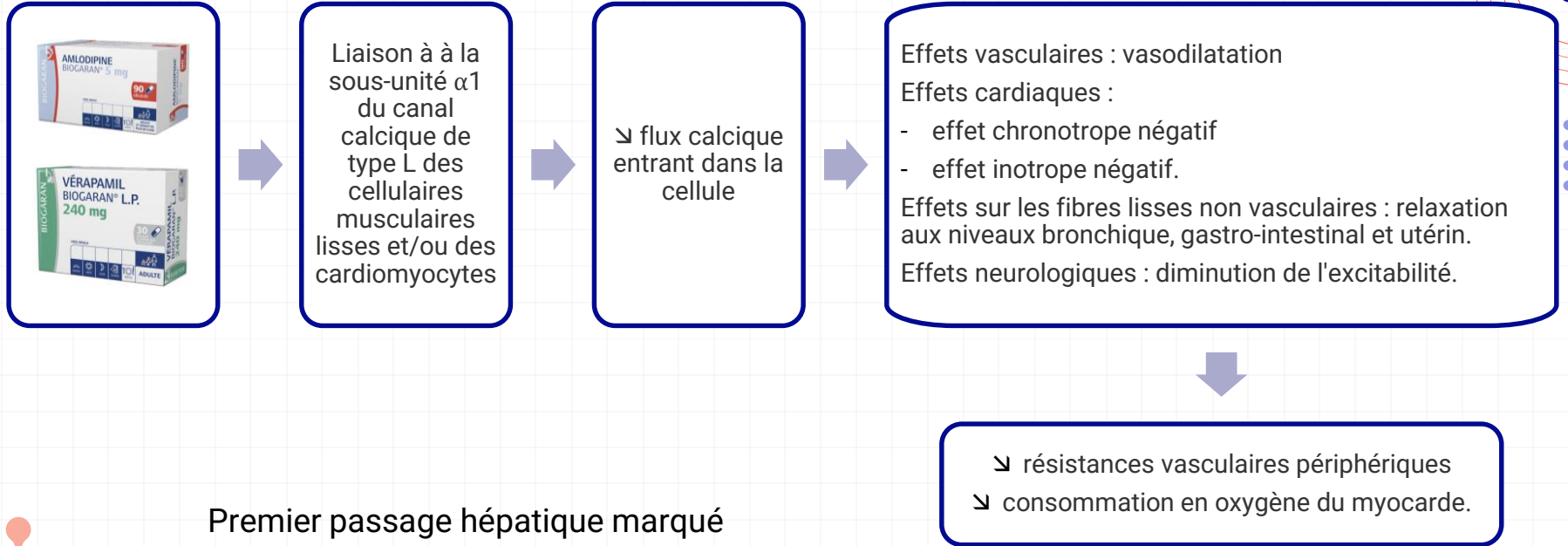
Classes médicamenteuses



Inhibiteurs calciques

Antagonistes calciques

= inhibiteurs calciques
= calcium -bloqueurs
= anti-calciques



Premier passage hépatique marqué
Biodisponibilité moyenne

Antagonistes calciques

blocage des canaux calciques voltage dépendant de type L des cellules musculaires lisses → relaxation

Tropisme vasculaire

= dihydropyridine, inhibiteurs calciques non bradycardisants
(**-ipine**)

Réduction des résistances vasculaires périphériques

Propriétés vasodilatatrices puissantes, sont susceptibles d'entraîner un flush, des céphalées ou des œdèmes des membres inférieurs.

Tropisme cardiaque

=inhibiteurs calciques bradycardisants
(**verapamil et diltiazem**)

Réduction de la contractilité et de la fréquence cardiaque

Propriétés inotrope, dromotrope et bathmotrope négatives : bradycardies, troubles sévères de la conduction, insuffisance cardiaque voir choc cardiogénique.

Inhibiteurs Σ puissants du CYP3A4 et de la pgg

Antagonistes calciques

blocage des canaux calciques voltage dépendant de type L des cellules musculaires lisses → relaxation

Préférentiel
mais non
exclusif

Tropisme vasculaire

= dihydropyridine, inhibiteurs calciques non bradycardisants
(**-ipine**)

Réduction des résistances vasculaires périphériques

Propriétés vasodilatatrices puissantes, sont susceptibles d'entraîner un flush, des céphalées ou des œdèmes des membres inférieurs.

Tropisme cardiaque

=inhibiteurs calciques bradycardisants
(**verapamil et diltiazem**)

Réduction de la contractilité et de la fréquence cardiaque

Propriétés inotrope, dromotrope et bathmotrope négatives : bradycardies, troubles sévères de la conduction, insuffisance cardiaque voir choc cardiogénique.

Inhibiteurs Σ puissants du CYP3A4 et de la pgg

Antagonistes calciques

Indications

Dihydropyridine

HTA non compliquée et/ou non associée à une pathologie cardiaque
Syndrome de Raynaud
Vasospasmes des artères cérébrales
lors des hémorragies méningées
pour la nimodipine

Inhibiteurs calciques bradycardisants

Angor stable et instable
Angor spastique pur
Troubles du rythme

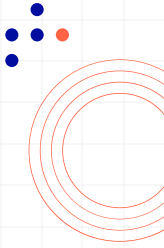
	Dihydropyridines	Vérapamil	Diltiazem
EI liés à la vasodilatation artérielle			
Flushs (bouffées vasomotrices)	++	-	-
Céphalées (en début de traitement)	++	±	±
Oedèmes périphériques (dilatation précapillaires) parfois très importants et résistants aux diurétiques	++	±	±
Hypertrophie gingivale	Assez exceptionnel	exceptionnel	exceptionnel
Aggravation de l'angor	Molécules à courte durée d'action	Molécules à courte durée d'action	Molécules à courte durée d'action
Tachycardie-palpitation	+	-	-
EI liés au blocage des canaux calciques cardiaques			
Troubles de conduction	-	+	+
Insuffisance cardiaque	-	+	+
Bradycardie	-	+	+
Autres EI			
Constipation	-	+	-
Diarrhée	±	-	-

2.1



Indications

Anti-hypertenseurs



Objectifs thérapeutiques

1

Soulagement
des symptômes
(céphalées...)

2

Prévention des
complications de l'HTA

Abaisser la PA à moins de 140/90 mmHg

≤ 65 ans : 120-129 mmHg

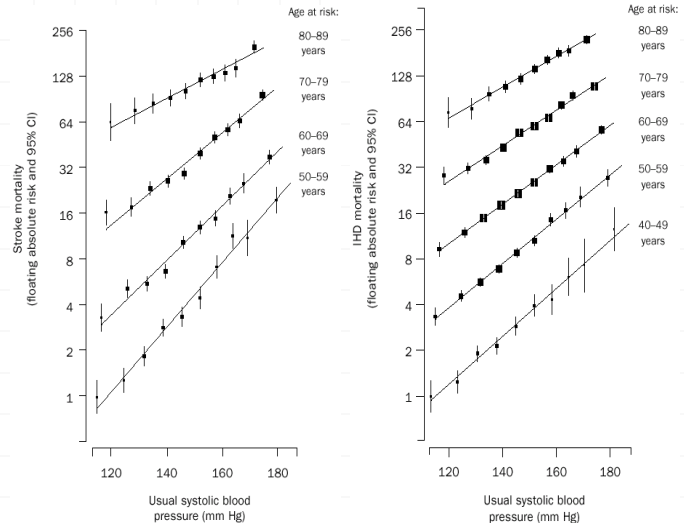
> 65 ans : 130-139 mmHg



**Le contrôle de la pression artérielle
n'est pas un objectif du traitement !**

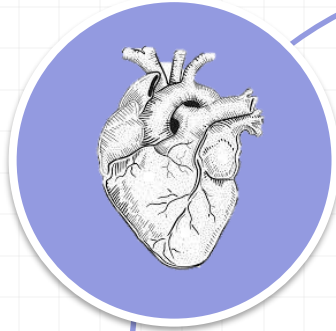
C'est au mieux un moyen d'atteindre les véritables
objectifs

Ce contrôle n'est ni nécessaire ni suffisant à
l'atteinte des objectifs véritables



Organes cibles

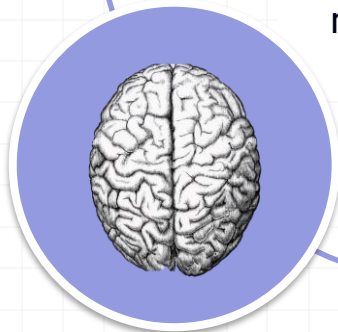
- hypertrophie,
- insuffisance cardiaque,
- fibrillation atriale



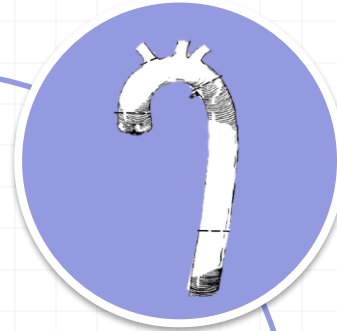
4

organes cibles du retentissement

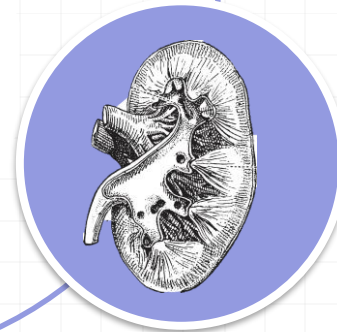
- accident vasculaire cérébral
- démence



- angor, artériopathie des membres inférieurs
- Anévrisme
- rétinopathie



- néphroangiosclérose



Mécanismes d'action



Réduction du débit sanguin

Réduction de la volémie

- Diurétiques

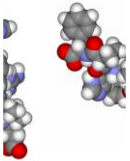
Réduction de la contractilité cardiaque

- Bêtabloquants
- Inhibiteurs calciques non dihydropyridine (DHP)



Réduction des résistances vasculaires périphériques

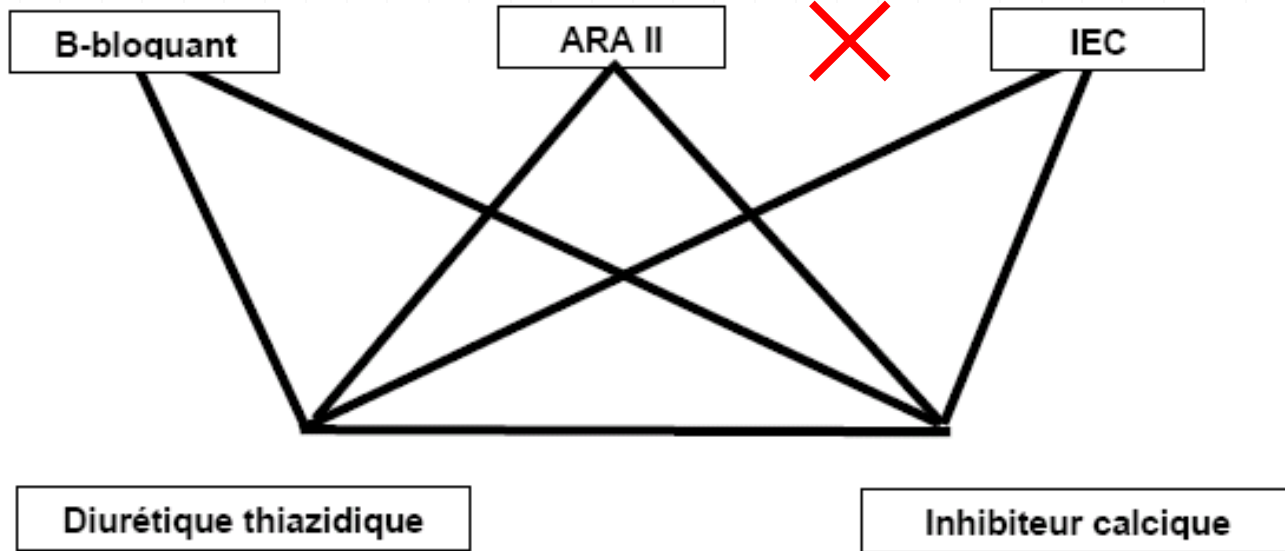
- Inhibiteurs calciques dihydropyridines
- Alphabloquants



Inhibition de l'effet vasoconstricteur et de rétention sodée de l'angiotensine II

- Médicaments du système rénine angiotensine (inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes de l'angiotensine).

Principaux médicaments



NB : Seules ces 5 classes sont à retenir



Indications

Anti-angineux

2.2



Objectifs thérapeutiques

1

Soulagement
des symptômes

base de la définition
pharmacodynamique
des antiangineux

2

Amélioration du
pronostic

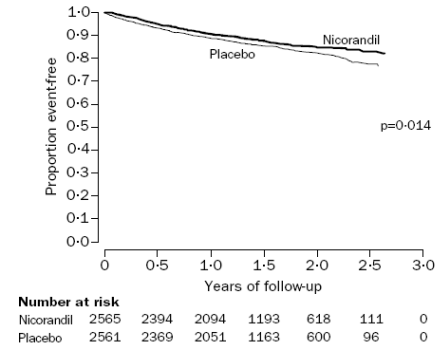


Figure 2: Kaplan-Meier estimates of primary endpoint: coronary heart disease death, non-fatal myocardial infarction, or unplanned hospital admission for cardiac chest pain

Mécanismes d'action des antiangineux

Réduction de la consommation d'oxygène cardiaque

(inotrope et chronotrope négatifs, réduction de la charge de travail)

Bêtabloquants : propranolol, atenolol, metoprolol, acebutolol, etc.

Antagonistes calciques Non DHP : verapamil, diltiazem

Bradycardisant pur : ivabradine

Antiarythmique bradycardisant : amiodarone

Majoration des apports par vasodilatation coronaire + effet antispasmodique coronaire

Antagonistes calciques dihydropyridine (DHP) : nifedipine, amlodipine, nitrendipine, felodipine

Dérivés nitrés : trinitrine, isosorbide dinitrate

Activateur des canaux potassiques : nicorandil

Dérivés nitrés et nicorandil



Prodrogue sources de
monoxyde d'azote
(NO)

\nearrow [GMPc]_{intracellulaire}

\searrow consommation en
oxygène myocardique
redistribution du débit
coronaire



Activation des NO
synthases, production
de NO

\nearrow [GMPc]_{intracellulaire}
Ouverture des canaux
potassiques

\searrow consommation en
oxygène myocardique
redistribution du débit
coronaire
Vasodilatation
artérielle (réduction
post-charge
ventriculaire)

Dérivés nitrés et nicorandil

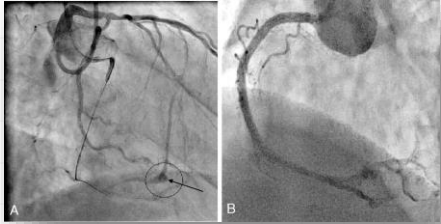
Nature de l'effet indésirable	Gravité	Fréquence	En savoir plus sur l'effet indésirable
Communs			
Céphalées	Modérée à sévère	Fréquent	Diminue habituellement en cours de traitement, ou en diminuant les doses
Hypotension orthostatique	Variable	Rare	Se manifeste par des sensations vertigineuses, des lipothymies ou, exceptionnellement des syncopes. Est souvent associée à une tachycardie reflexe
Vasodilatation cutanée avec érythème facial et bouffées de chaleur	Modérée	Rare	
Spécifiques			
Nicorandil : Ulcérations des muqueuses	Variable	Rare	

Mécanismes d'action des antiangineux

	Augmentation des apports	Réduction des besoins en O2		
	Vasodilatation coronaire	Fréquence cardiaque	Contractilité myocardique	Tension pariétale du ventricule gauche
Bêta-bloquants	0	diminution	diminution	post
Amiodarone	0	diminution	0	post
Dérivés nitrés	++	0 ou augmentation	0	pré & post
Dihydropyridines	+++	0 ou augmentation	0	post
Diltiazem et vérapamil	+++	diminution	diminution	post

Pré : diminution de la pré-charge;
Post : diminution de la post-charge

Revascularisation ou médicament antiangineux ?



La revascularisation, chirurgicale (pontage) ou par angioplastie, meilleur traitement symptomatique de l'angine de poitrine ?

mais

elle présente un risque létal $\geq 1\%$

Elle apporte un gain pronostic limité aux formes sévères : atteinte tri-tronculaire ou à FEVG altérée

Les indications de traitement chirurgical sont donc :
Lorsque la revascularisation est indiquée pour le pronostic
Et que l'efficacité du traitement est jugée insuffisante par le patient

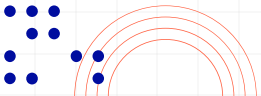
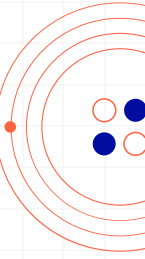
Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial

Findings ORBITA enrolled 230 patients with ischaemic symptoms. 105 patients assigned PCI and 95 assigned the placebo procedure. Lesions had mean area stenosis of 84.4% (SD 10.2). **There was no significant difference in the primary endpoint of exercise time increment between groups** (PCI minus placebo 16.6 s, 95% CI -8.9 to 42.0, $p=0.20$). There were no deaths. Serious adverse events included four pressure-wire related complications in the placebo group, which required PCI, and five major bleeding events, including two in the PCI group and three in the placebo group.

Interpretation: In patients with medically treated angina and severe coronary stenosis, PCI did not increase exercise time by more than the effect of a placebo procedure. The efficacy of invasive procedures can be assessed with a placebo control, as is standard for pharmacotherapy.

Angor spastique

- En général, pas de lésion coronarienne à la CVG
- Plutôt meilleur pronostic
- Les bêtabloquants ne sont pas contrindiqués
- Les antagonistes calciques sont les plus logiques



Ordonnance type

Monsieur Ange HINEUX

Lyon le 27 septembre 2023

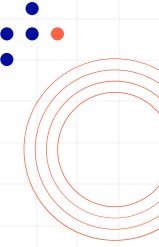
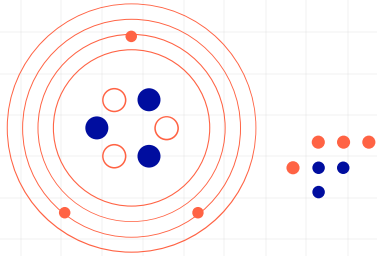
1. Prendre avant les efforts susceptibles de déclencher une crise une bouffée de spray de TRINITRINE fort (prévention des crise d'angine de poitrine)
2. ATENOLOL 100 mg : 1 cp le matin (réduction de la fréquence des crises)
3. SIMVASTATINE 40 mg : 1 cp le soir (réduction du risque d'infarctus et d'attaque cérébrale)
4. **ASPIRINE 75 mg : 1 sachet par jour au cours d'un repas (réduction du risque d'infarctus)**

Ordonnance à renouveler 6 mois

2.3



Indications Anti-arythmique



Rappel physiopathologique

Arythmies cardiaques : accélération de la fréquence cardiaque



Survenue de battements anormalement précoces

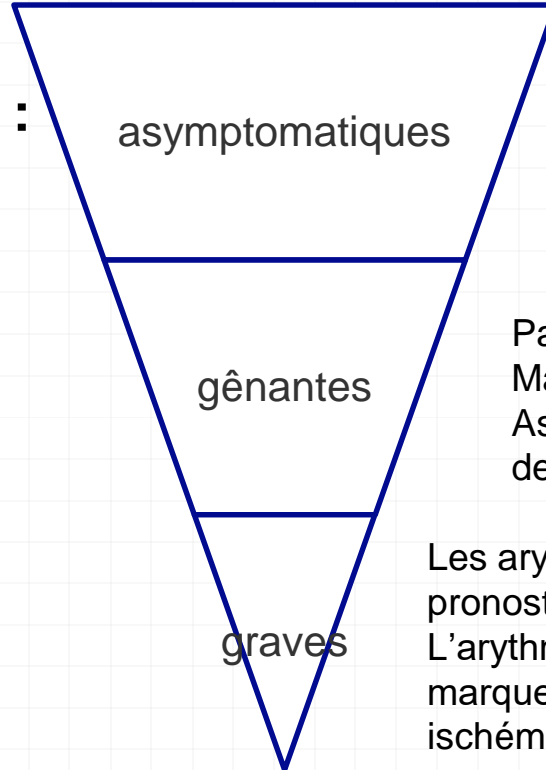
- Uniques (extrasystoles) [N.B. : Il est normal, banal, de compter 1000 extrasystoles sur un ECG de 24h]
- Multiples et transitoires
- Multiples et prolongés (tachycardie)

Désorganisation complète de l'activité électrique : la fibrillation

À l'étage ventriculaire, c'est une insuffisance circulatoire aiguë rapidement mortelle

Rappel physiopathologique

**Arythmies cardiaques :
accélération de la
fréquence cardiaque**



Palpitations,
Malaises,
Asthénie (la FA entraîne une amputation
de 20% du débit cardiaque)

Les arythmies ventriculaires ont une valeur
pronostique péjorative
L'arythmie complète auriculaire est un
marqueur de risque d'accident cérébral
ischémique (cf. cours UE15)

Objectifs thérapeutiques

1

Soulagement des palpitations et autres symptômes (malaises, asthénie, choc)

2

Amélioration du pronostic (survie, prévention de la mort subite)



concurrence avec les défibrillateurs implantables

3

Prévention des AVC en cas de FA ?

Oui, théoriquement
Non en pratique !
aucun médicament non anti-thrombotique n'a montré un tel bénéfice

NB : un objectif thérapeutique correspond à un critère d'efficacité clinique; le rétablissement d'un rythme normal est un critère intermédiaire, sans pertinence clinique directe.

Classification des anti-arythmiques

Classe I

Ralentissement de la vitesse de conduction de l'influx électrique (stabilisant de membrane par blocage du courant sodique)

Ia : quinidiniques (allongement PA et QT)
Ib : lidocaïne (raccourcissement du PA sans modifications du QT)
Ic : flécainide, encainide, moricizine (allongement PA, pas du QT)

Classe II

Anti-adrénergiques, bêtabloquants

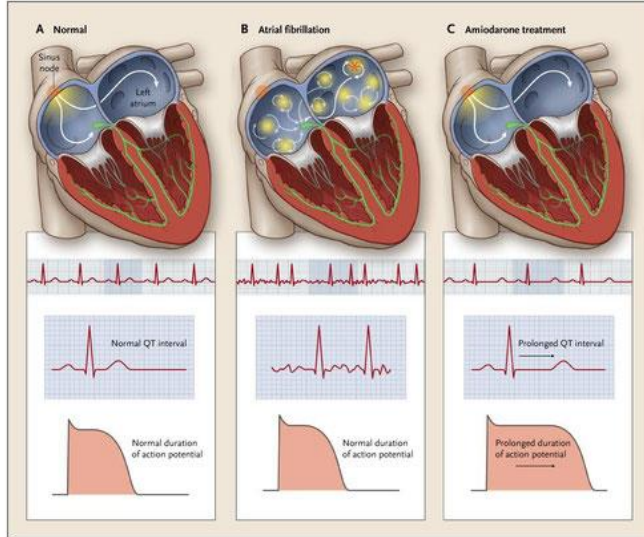
Classe III

Allongement de la repolarisation ventriculaire : amiodarone et sotalol (bêtabloquant)

Classe IV

Blocage de l'entrée des courants calciques intracellulaires : verapamil et diltiazem

Amiodarone



Ralentissement
du courant K^+
sans
modification
des courants
 Na^+ et Ca^{2+}



Allongement de
la phase 3 du
potentiel
d'action (sans
modification de
sa hauteur ni de
sa vitesse
d'ascension)



Allongement de
la phase
réfractaire
Bradycardisant

Effet secondaire de l'amiodarone

Indications

- Traitement et prévention des récurrences de fibrillation auriculaire paroxystique et persistante (mais ablation de plus en plus préférée du fait du profil d'effets indésirables extra-cardiaque de l'amiodarone)
- Traitement et prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaire documentés, symptomatiques survenant sur un terrain de cardiopathie

PK

- $\frac{1}{2}$ vie très longue et forte accumulation cardiaque

Effets secondaires

- Dysthyroïdies par accumulation d'iode (gravité de l'hyperthyroïdie; surveillance / TSH tous les 6 mois)
- Dépôts cornéens
- Pneumopathie
- Hépatite



Indications

Insuffisance cardiaque

2.4

COEUR EST DE PLUS EN PLUS ESSOUFFLÉ :
LA VALVE AORTIQUE S'OUVRE ET SE FERME
MOINS EN MOINS BIEN ET LE FLUX SANGUIN
EST TROP RAPIDE !



Objectifs thérapeutiques

1

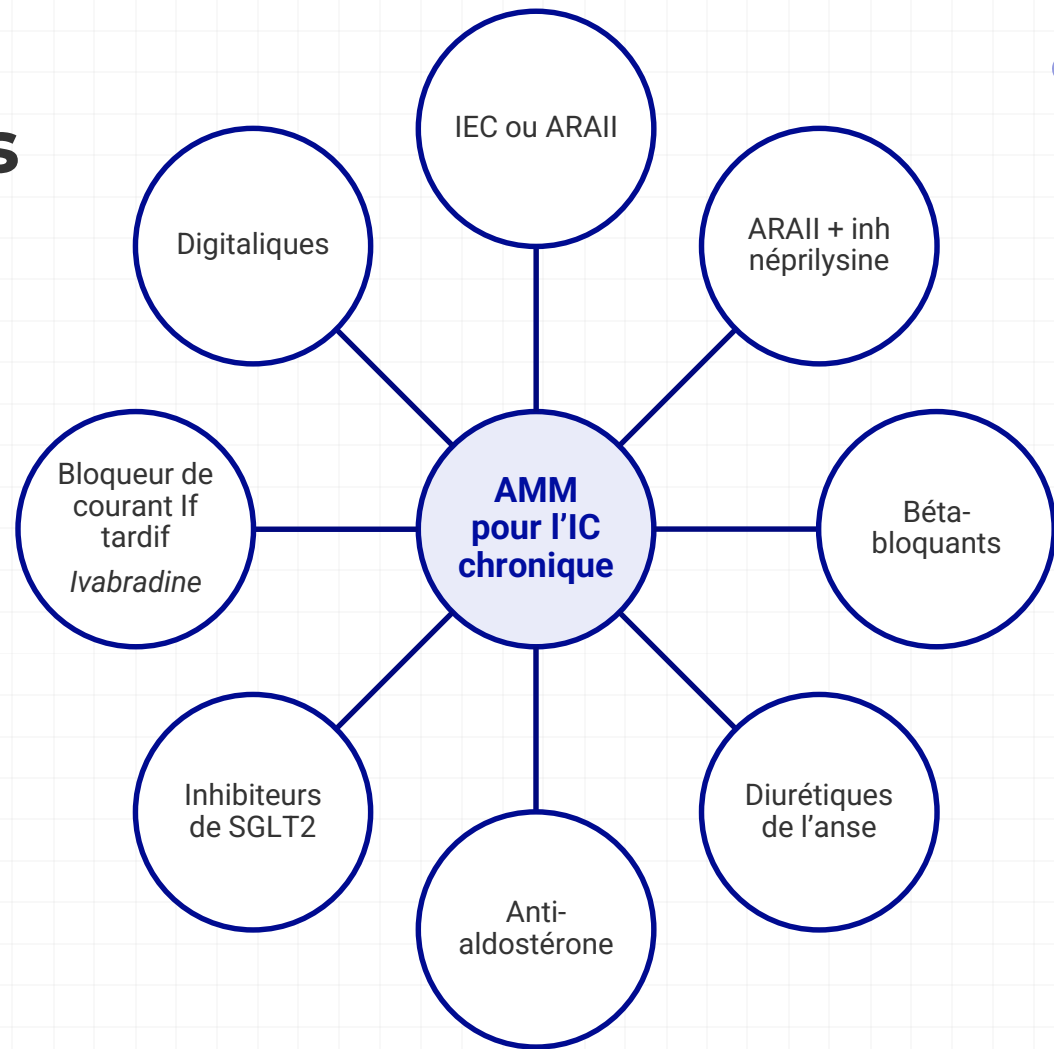
Soulagement des symptômes (hypervolémie, dyspnée, phases de décompensation aigüe)

2

Amélioration la **survie**
Réduction du nombre de décompensation

NB : Les modifications de la fraction d'éjection du ventriculaire gauche (FEVG), du BNP, des pressions de remplissage du ventricule gauche, de l'ECG, de l'imagerie cardiaque ne sont pas des objectifs thérapeutiques.

Médicaments disponibles



Médicaments du SRAA

IEC, ARAlI, ARAlI+inhibiteur de la néprilysine (sacubitril)

VASODILATATION

Diminution de la post charge

ACTION ANTI-FIBROSANTE ?
(réduction sécrétion aldostérone
et vasopressine)

Mortalité	✓
Morbidité	✓
Type d'IC	FEVG réduite
Symptomatologie fonctionnelle	✓

Néprilysine : endopeptidase neutre, qui clive les peptides natriurétiques, la bradykinine et l'adrénomédulline. L'inhibition de la néprilysine augmente les concentrations circulantes de ces peptides, qui contrecarre les effets délétères de l'hyperactivation neurohormonale, tels que la rétention hydrosodée, la vasoconstriction et le remodelage cardiovasculaire délétère.

Bétabloquants

- diminution des besoins en oxygène du myocarde
- réduction de la fréquence cardiaque
- amélioration de la perfusion coronaire

amélioration de la structure et de la fonction ventriculaire

Effets
cardiotoxiques

Altération de la
fonction VG

+ action arythmogènes
+ diminution
concentrations rénine,
angiotensine II et
aldostérone

Libération
catécholamines
par le SNA

Stimulation
adrénergique
chronique

Mortalité	✓
Morbidité	✓
Type d'IC	FEVG réduite
Symptomatologie fonctionnelle	?

Ivabradine (Procoralan®)

- Bradycardisant pur par inhibition sélective et spécifique du courant *I_f* des cellules cardiaques pace-maker du noeud sinusal
- Indication : insuffisance cardiaque chronique systolique stable de classe NYHA II à IV, chez des patients en rythme sinusal dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75/min et ayant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants
- Métabolisme par le CYP3A4 : nombreuses interactions médicamenteuses
- Effets indésirables liés à la bradycardie et à une action rétinienne (courant *I_h*) : phosphènes aux changements de luminosité.
- AMM 2005; SMR insuffisant dans l'angor en 2017 après étude SIGNIFY = échec de démonstration de l'amélioration du pronostic. Réduction de 70% des crises d'angine de poitrine.

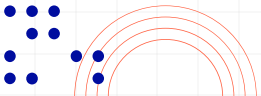
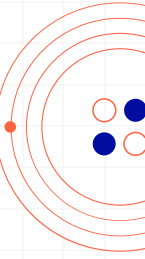
Inhibiteurs de SGLT-2

- Ils diminuent la réabsorption de glucose au niveau rénal. Le mécanisme d'action sous-tendant leur efficacité dans l'insuffisance cardiaque est débattu. Ils ont un effet natriurétique, permettant une diminution de la pré-charge. Ils favorisent l'utilisation d'un métabolisme cétonique, par voie d'activation mitochondriale, qui serait plus efficient pour la contractilité cardiaque. D'autres mécanismes ont été évoqués mais sont débattus (inhibition de transport Na/H au niveau cardiaque, action anti-fibrosante).
- Seule classe médicamenteuse qui diminue la morbidité et la mortalité dans toutes les formes d'insuffisance cardiaque (quelque soit la fraction d'éjection). L'amélioration symptomatique est également très nette.

Mortalité	✓
Morbidité	✓
Type d'IC	toutes
Symptomatologie fonctionnelle	✓

Digitaliques

- Les digitaliques ont un effet controversé sur la mortalité à long terme dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite. Leur utilisation est limitée aujourd'hui, notamment pour des patients avec un trouble du rythme supraventriculaire (fibrillation atriale)
- La surveillance de la digoxinémie et des signes de surdosage digitalique doit être stricte et régulière.
- Les digitaliques n'ont pas d'effet sur la mortalité des patients mais limitent le nombre de décompensations.
- Ils sont essentiellement réservés aux patients insuffisants cardiaques présentant des troubles du rythme supra-ventriculaires.
- Leur place n'est plus essentielle dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.



Classes médicamenteuses

IEC | ARAII

- effets hémodynamiques, humoraux et anti-prolifératifs
- Réduction de la mortalité -23%
- Retardent l'évolution de la maladie
- Patients NYHA I à IV

Anti-aldostérone

- Diminution de la mortalité et la morbidité
- FEVG réduite

ARAII + Inhibiteurs de la néprilysine

- Diminution de la mortalité et la morbidité
- FEVG réduite

Bétabloquants

- Réduction de la mortalité -35%, du nombre d'hospit et de la qualité de vie
- CI en phase d'instabilité
- Réservés aux patients insuffisants cardiaques à fraction d'éjection réduite, en classe NYHA II à IV,

Diurétiques de l'anse

Lutte contre la rétention hydrosodée

Réduction pré et post charge ventriculaire gauche

NB : addition de petites doses d'antagoniste de l'aldostérone : réduction de la mortalité

Inhibiteurs de SGLT2

- Diminution de la réabsorption de glucose au niveau rénal
- Effet natriurétique, (diminution de la pré-charge)
- Favorisent le métabolisme cétonique, par voie d'activation mitochondriale, plus efficace pour la contractilité cardiaque ?
- Autre ?



Merci de votre attention

Des questions?

sabine.mainbourg@chu-lyon.fr

Merci au concepteur des supports originaux (F Gueyffier) et à pharmacomedicale.org (CNPM)

CREDITS: This presentation template was created by **Slidesgo**, and includes icons by **Flaticon**, and infographics & images by **Freepik**

