

UE Pharmacologie FGSM3

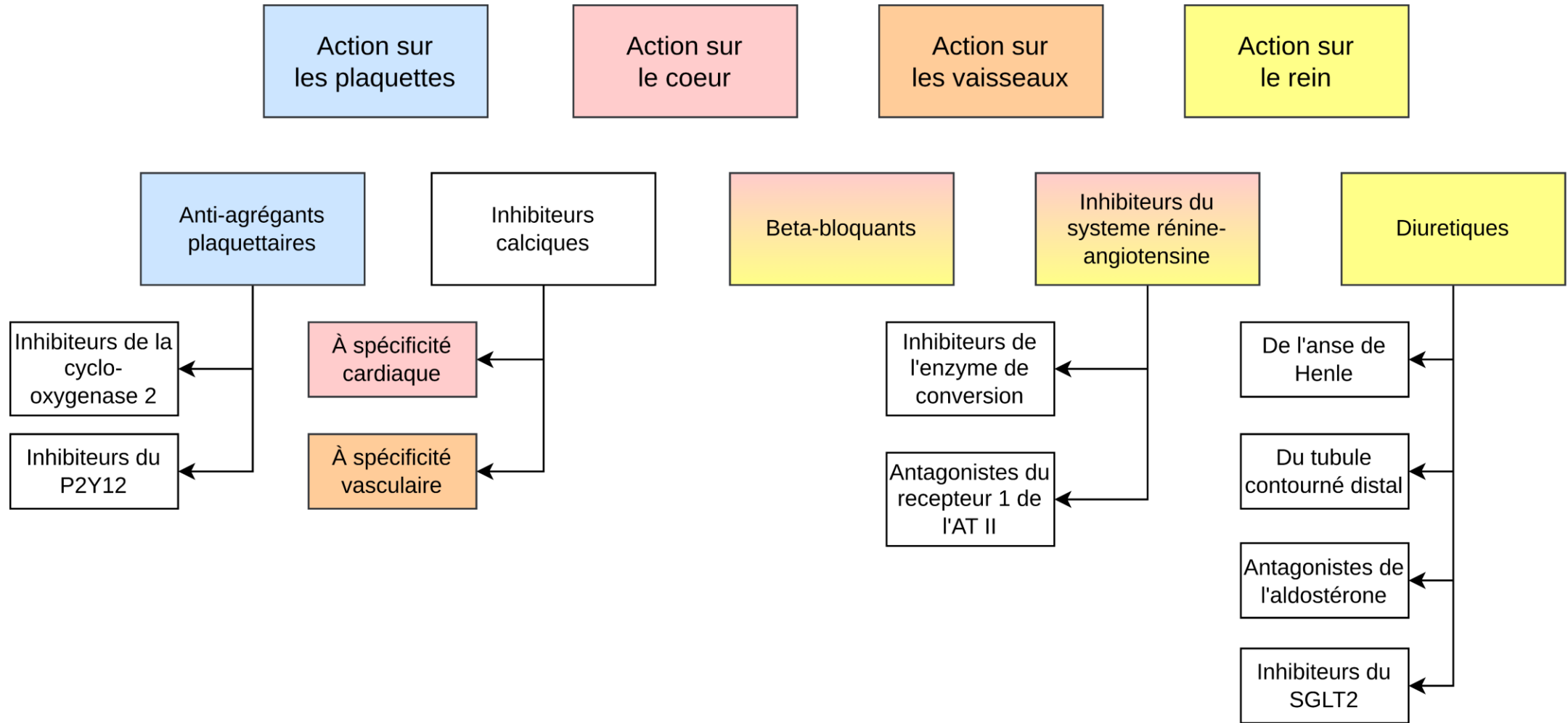
Médicaments essentiels en cardiologie

Giuseppe Balice, MD, MSc, PhD(cand)

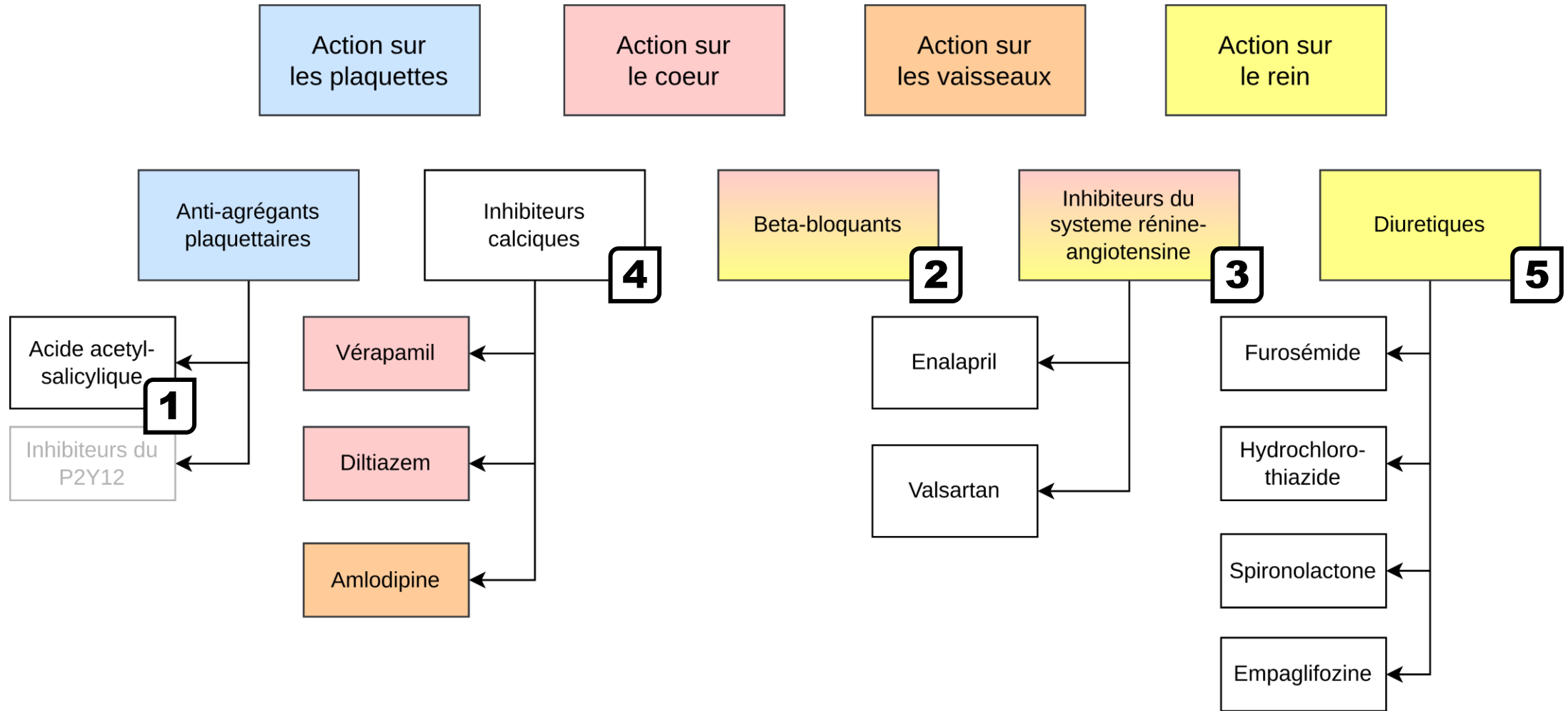
15 septembre 2026



Synopsis par mécanisme d'action



Synopsis par molécules présentées



Plan pour chaque classe



Pharmacodynamie



Pharmacocinétique



Effets indésirables
et contre-indications

1. Anti-agrégants

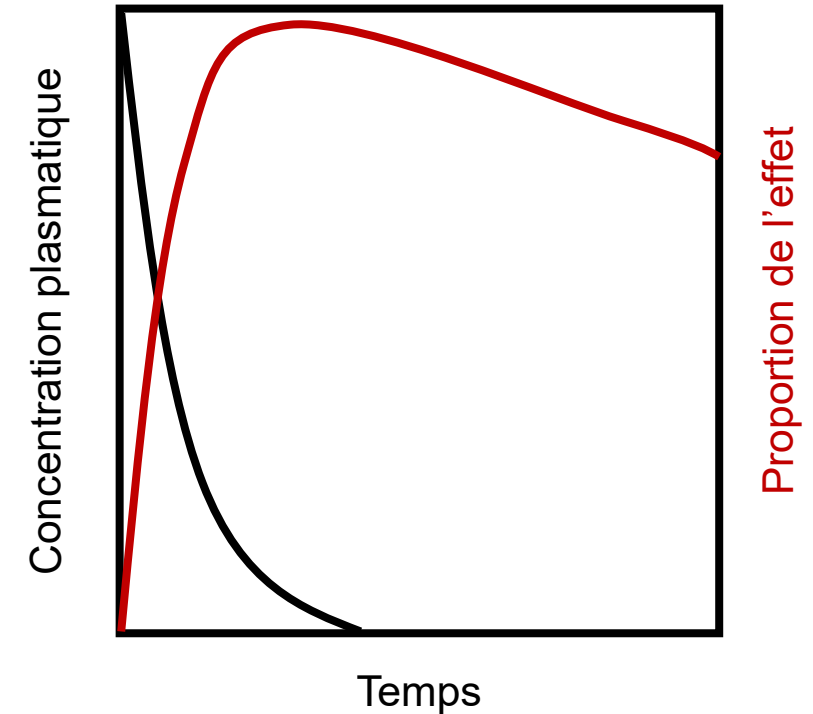
Un médicament des coronaropathies

Récepteur de membrane	Agoniste physiologique	Inhibiteur pharmacologique
TXA-2R	TXA2	Aspirine
P2Y12	ADP	Clopidogrel
$\alpha 2\beta 3$	Thrombine	Abciximab
PAR1	Fibrinogène	Voraxapar

- L'acide acétyl-salicylique (AAS) est un inhibiteur irréversible de la cyclo-oxygenase-1 (COX-1) et de la COX-2
 - Dans les plaquettes, la COX-1 transforme l'acide arachidonique en tromboxane-A2, qui entraîne une transmission autocrine
-
- **L'effet anti-agrégant est dose-dépendant, démarre à 50mg/j et n'augmente plus au-delà de 325mg/j**
 - Plage pour les effets antalgique et antipyrétique : à partir de 500mg/prise et jusqu'à 3g/j
 - Plage pour l'effet anti-inflammatoire: à partir de 1000mg/prise et jusqu'à 6g/j

Découplage pharmacocinétique / pharmacodynamique

- L'AAS est hydrolysé par le foie en acide salicylique (AS, métabolite actif)
- Les demi-vies d'élimination de l'AAS et de l'AS sont très courtes (20' et 4h respectivement), mais ne vous faites pas piéger...
- Car, dès qu'une plaquette est imprégnée d'ASA, elle ne sera jamais plus fonctionnelle (et sera bonne pour la poubelle!)
- **Au total : début d'action très rapide, mais fin d'action lente** (≥ 5 jours, le temps de maturation des mégacaryocytes)



Toxicité digestive de la dose anti-agrégante

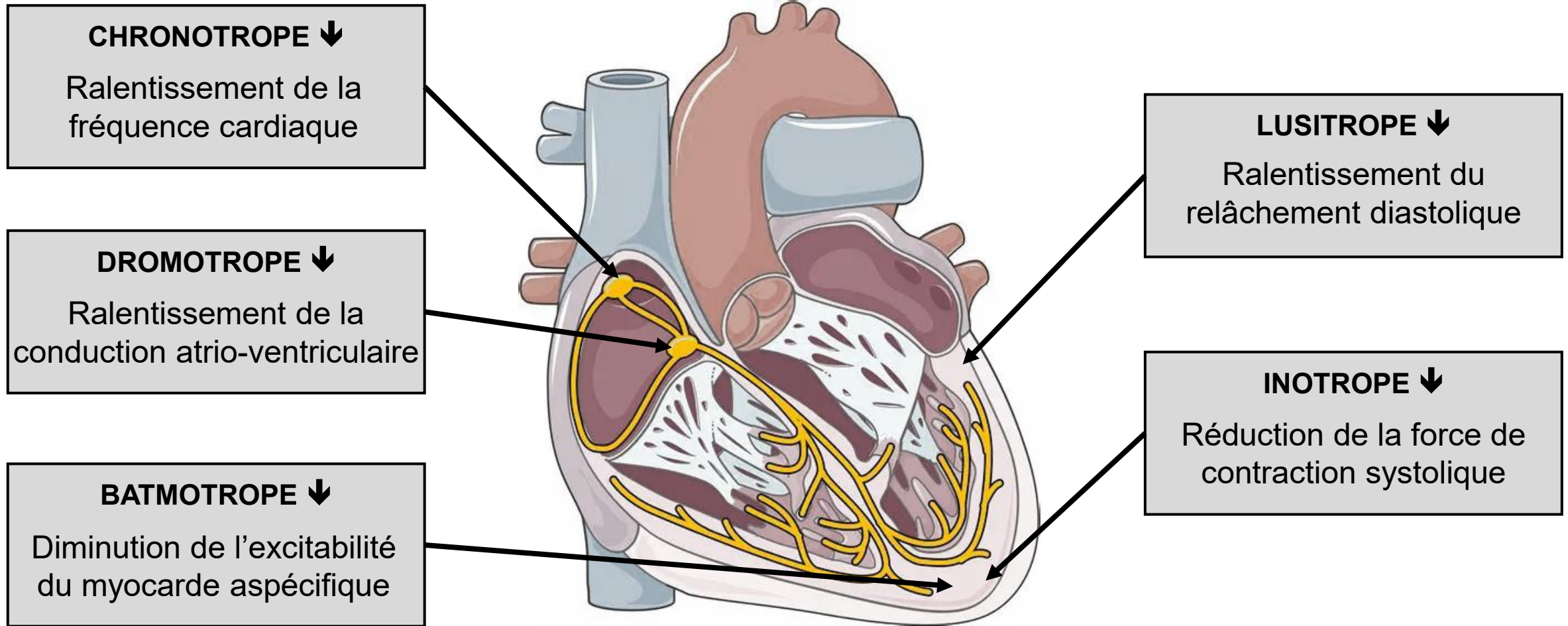
- La COX-1 stimule la sécrétion de mucus par la paroi gastrique, et soutient la perfusion de la muqueuse : ces deux **mécanismes protecteurs sont bloqués**
- Et, bien sur, l'action anti-agrégante recherchée augmente le **risque de saignement**
- Au total : si ATCD d'ulcère gastroduodénal, préférer un autre anti-agrégant. **Si ulcère gastroduodénal actif, contre indication absolue à l'AAS.**

Toxicité rénale

- **Risque d'oligohydramnios et IR néonatale** : le traitement anti-agrégant ne doit pas dépasser les 100mg/j et une surveillance obstétricale renforcée doit être mise en place.
Contre-indication formelle des doses antipyrétique et anti-inflammatoire.
- Aux doses antipyrétique et anti-inflammatoire : comme les autres AINS, interaction **défavorable** avec les **diurétiques** et les médicaments actifs sur le **système rénine-angiotensine** (baisse de l'effet anti-hypertenseur et augmentation du risque d'insuffisance rénale aigue).

2. Bétabloquants

Effets cardiaques du blocage β_1



Effet rénal du blocage β_1

Effets vasculaires du blocage β_2

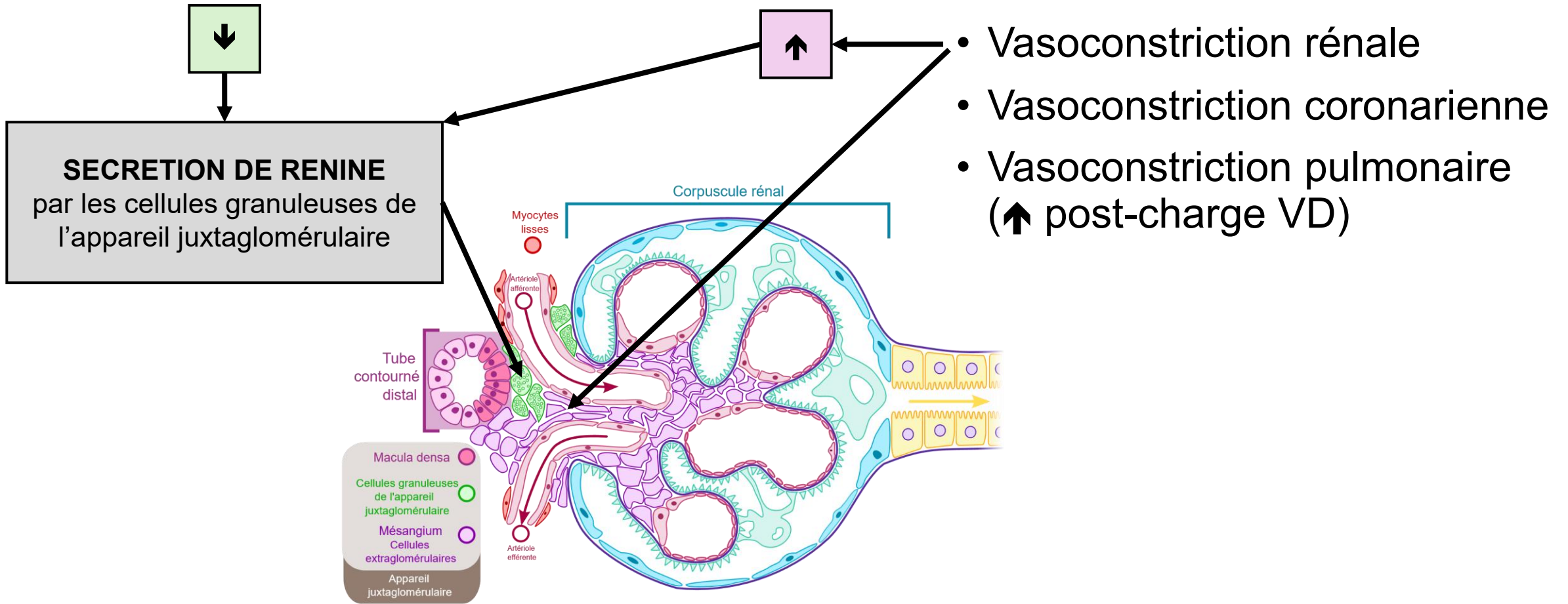


Figure : Michal Komorniczak CC BY-SA 3.0

Utilité thérapeutique du blocage β_1

HYPERTENSION ARTERIELLE	CORONAROPATHIES	INSUFFISANCE CARDIAQUE	FIBRILLATION AURICULAIRE
Réduction du débit cardiaque (= travail myocardiaque = demande en O₂) : ▪ Réduction du débit cardiaque (chronotropisme et inotropisme) ▪ Vasodilatation périphérique ($\downarrow$SRAA)		Mitigation du feedback barocéptif positif pathologique : ▪ $\downarrow$ risque d'arythmie (dromotropisme et batmotropisme) ▪ amélioration du remplissage diastolique (chronotropisme)	Stratégie de contrôle de la fréquence
	Diastole plus longue : amélioration de la perfusion myocardique	<i>Attention : l'effet lusitrope négatif peut entrainer une dysfonction diastolique ! Il faut le contrebalancer par une thérapie de combinaison.</i>	

Quelques bêtabloquants disponibles

Molécule	Inhibition			Activation	Commentaires
	$\beta 1$	$\beta 2$	$\alpha 1$		
Bisoprolol	☒				Sélectivité $\beta 1$ perdue à haute dose (à différence du nébivolol !)
Labétalol	☒		☒		Utilisé dans l'urgence hypertensive et l' HTA gravidique
Nébivolol	☒			$\beta 3$	Le récepteur $\beta 3$ augmente la production de NO ($\uparrow$ vasodilatation périphérique)
Carvédilol	☒	☒	☒		Utilisé dans l' insuffisance cardiaque
Propranolol	☒	☒			Indications non-cardiologiques : prévention I et II de rupture de varices œsophagiennes, migraines

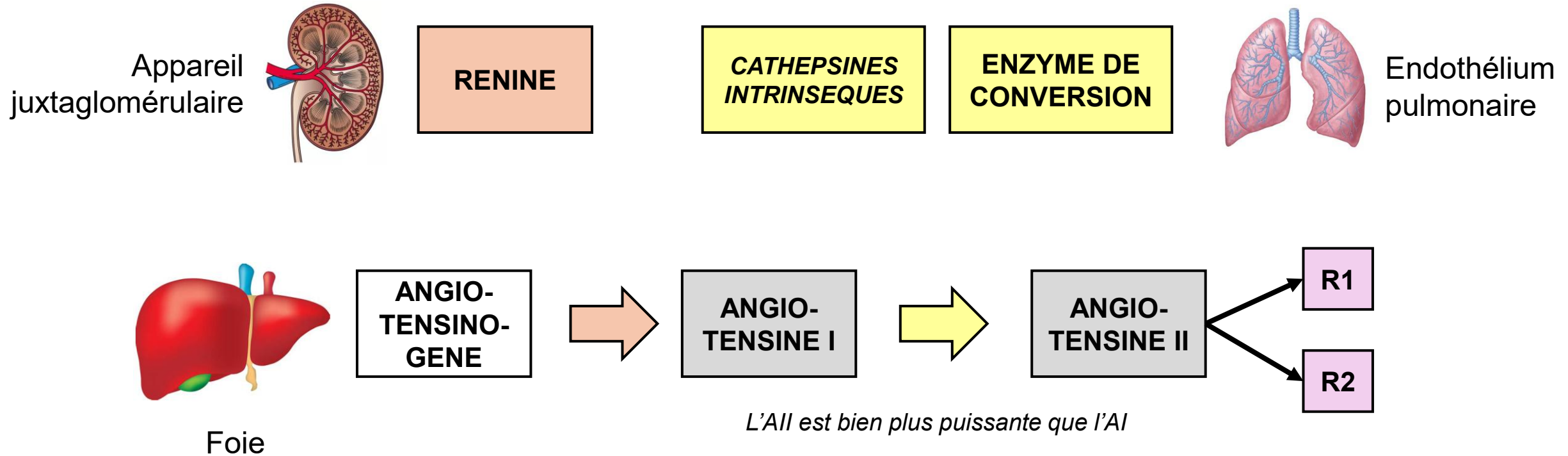
Éléments de pharmacocinétique

- La majorité des molécules ont des bonnes biodisponibilités et des demi-vies longues et compatibles avec **une seule prise orale quotidienne**. Exceptions: médicaments de l'urgence hypertensive (labétalol et ésmolol).
- Les inhibiteurs du CYP2D6 (**paroxetine**) augmentent la biodisponibilité de certains bêtabloquants.

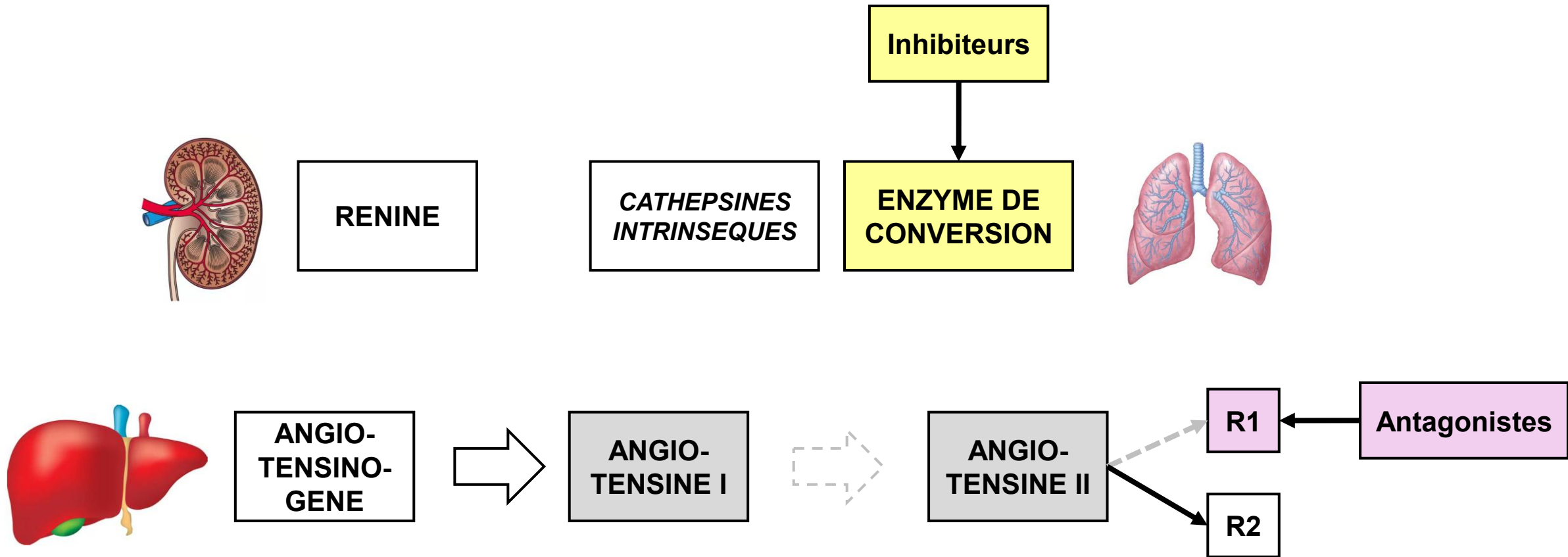
EXACERBATION DES EFFETS THERAPEUTIQUES	EFFETS INDESIDERABLES OFF-TARGET
▪ Hypotension orthostatique, surtout chez le patient âgé ▪ Fatigabilité musculaire ▪ Vasoconstriction aux extrémités (jusqu'au syndrome de Reynaud), aggravation des troubles artériels périphériques	▪ Insomnies et parasomnies (récepteurs du SNC) ▪ Episodes d'hypoglycémie chez le patient diabétique (récepteurs pancréatiques) ▪ Bronchospasme chez le patient asthmatique ou avec BPCO (récepteurs de la musculature lisse bronchique)
PRECAUTIONS DE PRESCRIPTION	
▪ Adaptation à la bradycardie en début de traitement : démarrer au plus faible dosage possible et avancer par palier croissants. ▪ Agonisme inverse (↑ densité de récepteurs) : pour éviter un effet rebond, arrêter le traitement en palier décroissants.	

3. Inhibiteurs du système rénine-angiotensine

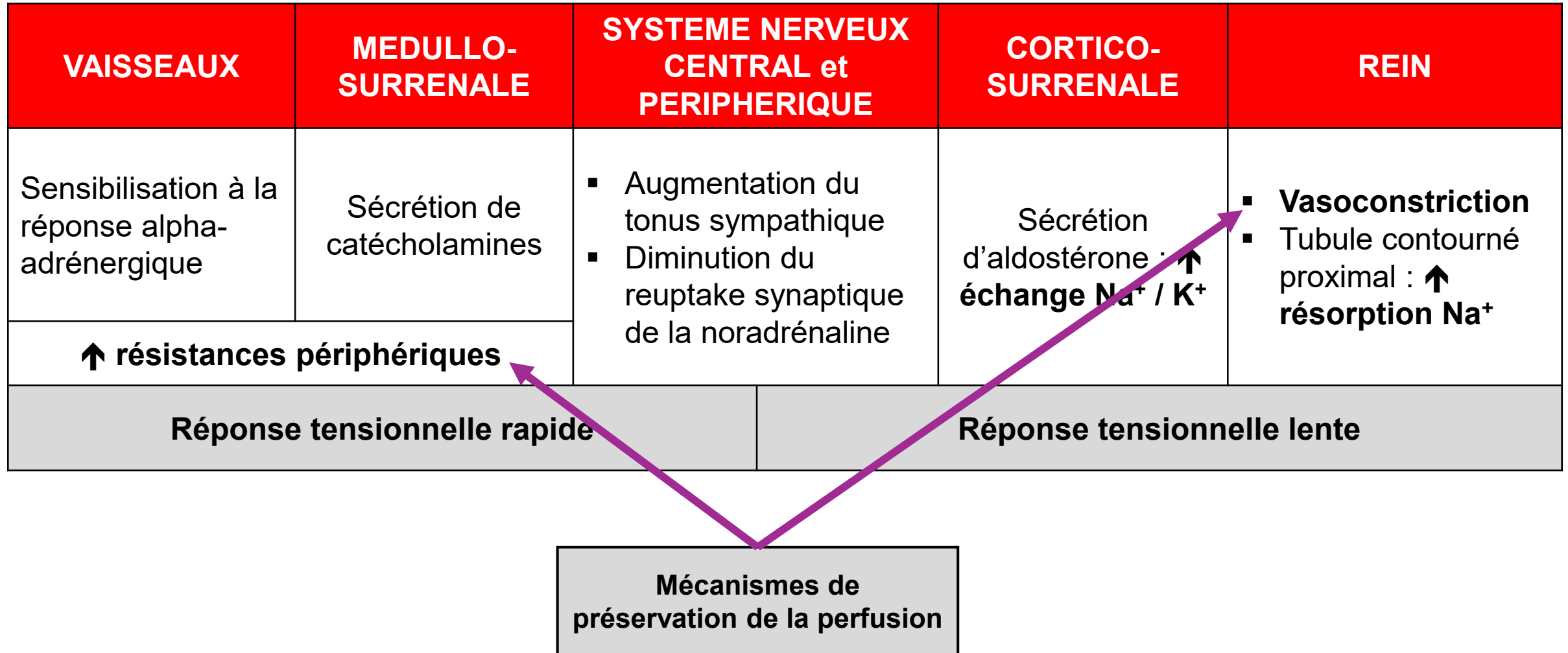
Axe rénine-angiotensine



Blocage de l'axe rénine-angiotensine



Effets tensionnels du recepteur 1 de l'ATII



Mécanismes de préservation de la perfusion

BRADYKININE	PROSTAGLANDINES
Inactivée par l'enzyme de conversion	Produites par la cyclo-oxygenase 2
↑ si administration d'IEC	↓ si administration d'AINS

- Une augmentation de bradykinine circulante peut entraîner une **toux sèche et des angioœdèmes** (surtout chez les patients noirs)
- Chez ces patients, le blocage du système R-A peut être achevé avec les **ARAI**, avec **bénéfice clinique équivalent**
- L'association de bloqueurs du système R-A avec les AINS est défavorable, car elle **réduit excessivement la perfusion rénale**: risque d'insuffisance rénale aiguë

Remodelage cardiaque entraîné par l'ATII

	DYSFUNCTIONNEL (recepteur 1)	PROTECTEUR (recepteur 2)
Effets indirects	Conséquences structurelles de l'hémodynamique à haute post-charge et haute tension pariétale	Antagonisme des effets du récepteur 1
Effets directs	Production de facteurs de croissance et de collagène	▪ Scavenging des espèces réactives de l'oxygène ▪ Effet anti-inflammatoire

Usage thérapeutique

- Hypertension artérielle essentielle
- Insuffisance cardiaque à FEVG réduite : réduction de la post-charge
- Prévention secondaire post infarctus du myocarde
- Néphropathie diabétique protéinurique : la réduction des pressions glomérulaires préserve de l'intégrité de la membrane de filtration

Éléments de pharmacocinétique

- Tous les médicaments de cette classe sont compatibles avec une prise unique quotidienne (sauf le captopril).
- Augmentation des concentrations plasmatiques de **lithium**

Contre-indications et précautions

- **Hypertension réno-artérielle** : le différentiel d'action entre l'artériole afférente et efférente n'est pas suffisant pour entretenir la filtration (risque d'IRA sévère, contre-indication)
- **Grossesse** : insuffisance rénale fœtale et oligohydramnios, contre-indication
- **État d'hyperactivation réninique** (hypovolémie, régime de privation totale de sels, thérapie diurétique intense, déplacement des sels dans le troisième compartiment lors d'une insuffisance cardiaque) : risque d'hypotension sévère en début de traitement, précaution
- **Association aux AINS** : risque d'IRA, précaution (privilégier les AINS COX-2 sélectifs!)
- **Associations à risque d'hyperkaliémie** : diurétiques épargneurs de K^+ , cotrimoxazole, cyclosporine

4. Inhibiteurs calciques

Cible: le récepteur Ca^{2+} voltage-dépendant

DIHYDRO-PYRIDINES
(amlodipine)

Effet majoritaire sur la musculature
lisse des **vaisseaux artériels**

VERAPAMIL

DILTIAZEM

Effet majoritaire sur les
cardiomyocytes

NB: En cas de surdosage, la sélectivité est perdue !

Effets aux doses thérapeutiques

CORONAIRES	ARTERES DE RESISTANCE	COEUR
Vasodilatation		▪ Effet chronotrope négatif ▪ Effet dromotrope négatif ▪ Effet inotrope négatif (vérapamil plus que diltiazem)
↑ PERFUSION myocardique = ↑ apport en O ₂	↓ POST-CHARGE = ↓ demande en O ₂	
Risques d'une vasodilatation trop rapide :		
Vol coronaire : hypoperfusion des territoires des coronaires sténosées	Reflexe barocceptif : ↑ FC = ↑ demande en O ₂	

Indications thérapeutiques

DIHYDROPYRIDINES	VERAPAMIL et DILTIAZEM
▪ HTA non associée à une autre pathologie cardiaque	▪ Angor stable ▪ Troubles du rythme ▪ Migraines : vérapamil haute dose (au delà du seuil de sélectivité)

Éléments de pharmacocinétique

- Des **formulations LP** existent pour mitiger les effets négatifs de la vasodilatation rapide
- Rôle important du **foie** dans la métabolisation:
 - Effet de premier passage hépatique : biodisponibilité moyenne
 - Augmentation de l'exposition systémique en cas d'insuffisance hépatique
 - Interactions pharmacocinétiques (avec augmentation de l'exposition systémique) au niveau du CYP3A4 (par exemple : avec macrolides ou azolés)

Effets indésirables plus fréquents

DIHYDROPYRIDINES	VERAPAMIL et DILTIAZEM
▪ Céphalées en début de traitement ▪ Bouffées vasomotrices ▪ Palpitations ▪ Œdèmes périphériques résistants aux diurétiques	▪ Insuffisance cardiaque ▪ Vérapamil : constipation (effet sur la musculature lisse intestinale)

5. Diurétiques

Mécanismes d'action des diurétiques

ANSE DE HENLE	TUBULE CONTOURNÉ DISTAL		TUBE COLLECTEUR
Diurétiques de l'anse (furosemide)	Thiazidiques (hydrochlorothiazide et indapamide)	Gliflozines (empagliflozine)	Antialdostérone (spironolactone)
Blocage NKCC	Blocage NCC	Blocage SGLT2	Réduction de l'expression du canal ENaC
↓ Na ⁺			
↓ K ⁺			↑ K ⁺
↓ Ca ²⁺	↑ Ca ²⁺		
↑ Uricémie ↑ Glycémie		↓ Uricémie ↓ Glycémie	↑ Uricémie ↑ Glycémie

Pharmacodynamie des diurétiques

	Furosémide	Thiazidiques	Antialdostérone
Intensité de la natriurèse	Équivalente à 20% du sodium filtré (c'est beaucoup!)	Équivalente à 4% du sodium filtré	Équivalente à 2% du sodium filtré
Augmentation de la diurèse	Elevée	Modérée	
Délai d'efficacité	- IV : 10 min - Per os : 30 min	2 heures	24 heures
Durée de l'effet	3 heures	24 heures	48 heures

Indications thérapeutiques des diurétiques

Furosémide	Thiazidiques	Gliflozines	Antialdostérone
	HTA essentielle		HTA par hyperaldostéronisme primaire
Œdème pulmonaire aigu	Traitement des œdèmes dans l'insuffisance cardiaque ou dans la cirrhose	Insuffisance cardiaque (en association)	Insuffisance cardiaque stade $\geq$ III (en association)
		Diabète (en association)	Cirrhose
Hyperkaliémie aiguë			

Éléments de pharmacocinétique

- Le furosémide est le seul à pouvoir être administré en IV. La **biodisponibilité** de la formulation per os est **de 50%**. Donc, lors du relai IV→PO, il faudra doubler la dose administrée !
- Furosémide et hydrochlorothiazide augmentent la **lithiémie**.

Effets indésirables spécifiques

Furosémide	Hydrochlorothiazide	Gliflozines	Spironolactone
▪ Ototoxicité ▪ Chez le patient insuffisant hépatique : ↑ risque d'encéphalopathie hépatique	▪ Anomalies du profil lipidique ▪ Photosensibilisation et ↑ risque de cancer de la peau non-mélanome	Infections génitales et des voies urinaires	Gynécomastie et dysfonction érectile

Insuffisance rénale aiguë

- Association avec un bloqueur du SR-A ou un AINS : **↑ risque d'IRA fonctionnelle**
- L'hémoconcentration peut **augmenter la néphrotoxicité organique** d'autres médicaments co-prescrits (par exemple les aminosides)
- Les diurétiques limitent les capacités de compensation rénale des **troubles de l'équilibre acidobasique** : diurétiques de l'anse et thiazidiques augmentent le risque d'alcalose, et les antialdostérone augmentent le risque d'acidose

Insuffisance rénale chronique

Furosémide	Thiazidiques	Gliflozines	Antialdostérone
▪ Augmentation de l'ototoxicité intrinsèque ▪ Conversion vers le métabolisme hépatique : risque d'hépatite par accumulation des métabolites	Hydrochlorothiazide non efficace pour DFG < 30mL/min. Utiliser l'indapamide (diurétique apparenté aux thiazidiques)	Pas de données pour DFG < 20mL/min	Contre-indiqué si DFG < 30mL/min : risque d'hyperkaliémie sévère

Synthèse finale : à vous de jouer !



<https://app.wooclap.com/ONOSCXE>