

# Pharmacologie cardio-vasculaire

Béta-bloquants  
Inhibiteurs calciques  
Diurétiques

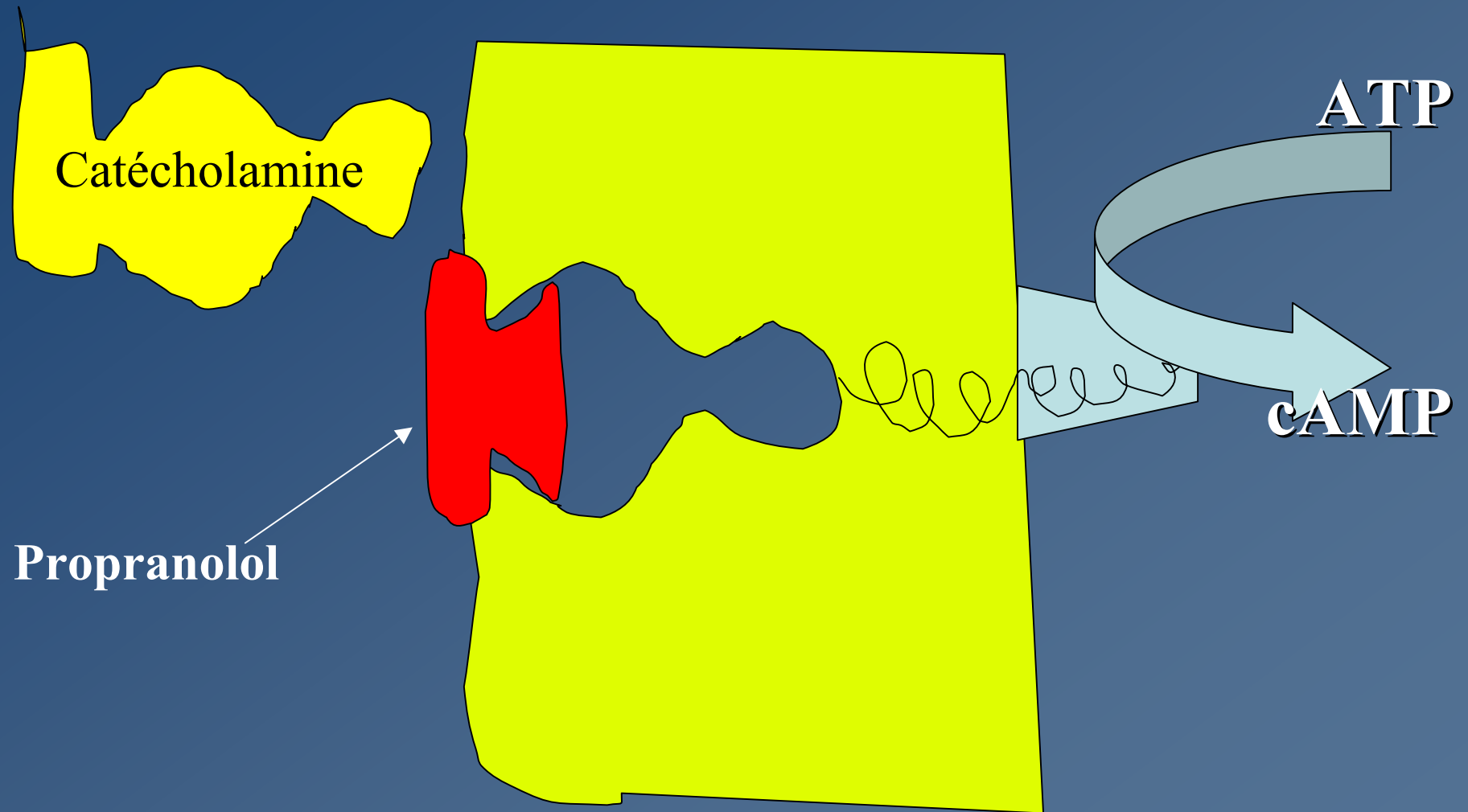
Dr MOCERI Pamela  
Service de cardiologie

# Les Béta-Bloquants

# Les Béta-Bloquants

- ... Antagonistes des récepteurs  $\beta$  adrénergiques
- Action bêta-bloquante
- Action autre
- Pharmacocinétique
- Indications et CI

# Mécanisme d'action



## Effets de la stimulation des récepteurs adrénergiques

	$\alpha 1$ Activation de la <i>phospholipase C</i>	$\alpha 2$ Inhibition de <i>l'adénylcyclase</i>	$\beta 1$ Activation de <i>l'adénylcyclase</i>	$\beta 2$ Activation de <i>l'adénylcyclase</i>
Coeur	Inotrope + Chronotrope + ↑ risque arythmies	Présynaptique: libération de NA ↓	<b>Inotrope + Chronotrope + Dromotrope + Bathmotrope +</b>	Chronotrope + Présynaptique: libération de NA ↑
Vaisseaux	<b>Vasoconstriction</b>	Vasoconstriction ( effet plus lent ) Présynaptique: libération de NA ↓		<b>Vasodilatation</b>
Bronches	Bronchoconstriction ( en pathologie )	Présynaptique: libération de NA ↓		<b>Bronchodilatation</b>
Tube digestif	↓ Péristaltisme ↓ Sécrétions	↓ Péristaltisme ↓ Sécrétions		
Utérus	Contractions			<b>Relâchement</b> ( ↓ contractions )
Plaquettes	Agrégation	Agrégation		
Oeil	<b>Mydriase</b>			

**Principaux effets  $\alpha$  et  $\beta$  périphériques des catécholamines**

- Inotrope : Améliore la contractilité
- Chronotrope : Augmente la fréquence cardiaque
- Dromotrope : augmente la conduction intra-cardiaque
- Bathmotrope : augmente l'excitabilité cardiaque

# Actions pharmacologiques relevant de l'effet $\beta$ bloquant

	<b>Effets bêta-adrénergiques inhibés</b>	<b>Conséquence : effet bêta-bloquant</b>	<b>Importance clinique de l'effet bêta-bloquant</b>
<b>EFFETS BETA-1</b> Effets cardiaques	Accélération de la fréquence	Ralentissement cardiaque	Traitement de certains troubles du rythme cardiaque
	Augmentation de l'excitabilité	Diminution de l'excitabilité	
	Accélération de la conduction	Ralentissement de la conduction	Risques d'induire des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire
	Augmentation de la force de contraction	Diminution de la force des contractions cardiaques	1) Traitement de l'insuffisance cardiaque avec troubles de la compliance diastolique 2) Risque de majorer ou de révéler une insuffisance cardiaque systolique ou globale
	Augmentation du débit cardiaque	Baisse du débit cardiaque	
Augmentation de la consommation d'oxygène	Diminution de la consommation d'oxygène	Traitement de l'insuffisance coronaire et de l'ischémie myocardique	
<b>EFFETS BETA-2</b> Autres fibres	Broncho-dilatation	Broncho-constriction	Risque de provoquer une crise d'asthme
	Vasodilatation des lits musculaires	Vasoconstriction périphérique	Risque d'aggraver une insuffisance circulatoire artérielle périphérique

- Antagonistes de type compétitif
  - Il est donc possible de déplacer la liaison entre le récepteur et le BB par un  $\beta$ + puissant
  - Intensité de l'action en fonction des concentrations d'agoniste (catécholamines endogènes) et d'antagoniste
- Avec ou sans « ASI » (Agoniste partiel)
  - Activité sympathomimétique intrinsèque
    - Stimulation partielle  $\beta$
    - Pindolol (Visken\*), Acebutolol (Sectral\*)
- Cardio-sélectivité ou non : préférentiels  $\beta$ 1
  - Rappel :  $\beta$ 2 : fibres musculaires lisses bronchiques, vasculaires et utérines
  - La sélectivité  $\beta$ 1 n'est pas absolue et disparaît aux fortes doses
  - Acebutolol, Atenolol, Bisoprolol, Nebivolol, Metoprolol

# Autres actions des BB

- Effet stabilisant de membrane
  - Action « anesthésique local » de type inhibition des échanges ioniques transmembranaires
  - Effet quinidine-like :  $\searrow$  de la conduction, de l'automatisme et de la force de contraction
  - Propranolol (Avlocardyl\*)
- Action anti-arythmique de classe III
  - Effet amiodarone-like du sotalol (Sotalex\*)
  - Allongement de la phase 3 du potentiel d'action
  - Effet anti-arythmique
- Action  $\alpha$ -bloquante : labetalol (Trandate\*)
  - Effet vaso-dilatateur

# Pharmacocinétique

- Hydrophile : exemple aténolol (Ténormine<sup>®</sup>)
  - Demi-vie longue
  - Faible variabilité
  - Élimination rénale
- Lipophile : exemple propranolol (Avlocardyl<sup>®</sup>)
  - Métabolisme hépatique
  - Variabilité interindividuelle
  - Demi-vie courte
  - Absorption digestive rapide, diffusion excellente à tout l'organisme
  - Effet de 1er passage hépatique : biodisponibilité orale moins bonne : Élimination hépatique

# Indications thérapeutiques

- Insuffisance coronarienne :
  - Obtention d'une bradycardie stable
  - Réduction de la tachycardie à l'effort
- Prévention des troubles du rythme
- Traitement des CMO
- HTA : Action en 2 temps :
  - 1 : Baisse de  $Q_c$  compensée par  $\nearrow$  des RVS
  - Puis  $\searrow$  des résistances artériolaires, inhibition de la rénine
- Insuffisance cardiaque :  $\searrow$  de la stimulation sympathique
- Glaucome :  $\searrow$  de la PIO
- Prévention de la rupture de VO chez les cirrhotiques

# Contre-Indications

- Asthme
- BPCO sévère
- Bradycardie sinusale  $< 50/\text{mn}$
- Trouble conducteur de haut degré
- Artériopathies sévères
- Syndrome de Raynaud
- Insuffisance cardiaque décompensée

# Effets indésirables

- Bradycardie sinusale
- BAV
- E2 non cardiaques :
  - Asthénie, dépression
  - Extrémités froides, Raynaud
  - Troubles digestifs
  - Impuissance
  - Insomnie, cauchemars, troubles du sommeil (intérêt des BB peu liposolubles ne traversant pas la BHM)
- Non responsables directement d'hypoglycémies, mais masquent les signes adrénergiques de l'hypoglycémie

- Il ne faut pas interrompre brutalement le traitement (up régulation des récepteurs et «orage adrénérgique» )
- Elimination hépatique des BB liposolubles
  - Risque d'accumulation en cas d'IHC
  - 1/2 vie plus longue chez les insuffisants hépatiques
- Elimination urinaire des BB hydrosolubles
  - Adaptation chez l'insuffisant rénal

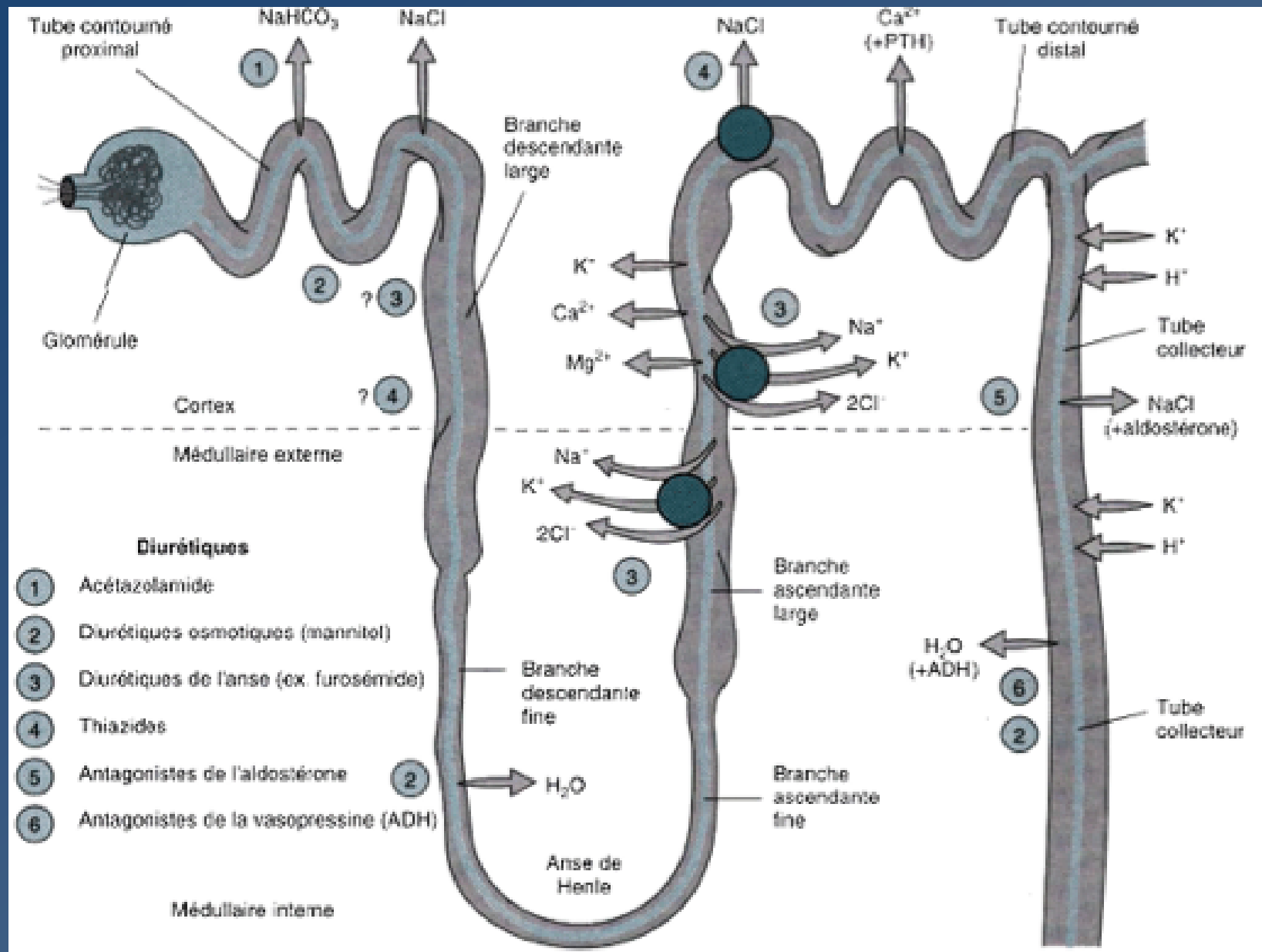
DCI	Spécialité (exemple)	mg comp	Puissance	Cardiosélectivité		ASI	Log P	Elimination rein/foie		T 1/2	Biodisp %
				$\beta_1/\beta_2$							
ACEBUTOLOL	SECTRAL*	200 400	0,3	+		+	0,20	R+F	20/80	8	30
ATENOLOL	TENORMINE*	100 50	1	+	35/1	0	0,01	R	90/10	9	50
BETAXOLOL	KERLONE*	20	4	+	35/1	0	0,59	F		18	85
BISOPROLOL	SOPROL* DETENSIEL* CARDENTIEL* CARDIOCOR*	1,25 à 10	5	+	75/1	0	/	R+F	50/50	11	88
CARTEOLOL	MIKELAN*	20	/	0		+	/	R	/	6	80
CARVEDILOL	KREDEX*	6,25 à 25	/	0		0	>1	F	/	8	25
CELIPROLOL	CELECTOL*	200	/	+	25/1	+	/	R+F	60/40	5	50
LABETALOL	TRANDATE*	200 100	/	0		0	/	R+F	/	6	35
METOPROLOL	SELOKEN* LOPRESSOR*	100 200	1	+	20/1	0	/	F	0/100	4	45
NADOLOL	CORGARD*	80	1	0		0	0,01	R	100/0	20	40
OXPRENOLOL	TRASICOR*	80	1	0		++	0,43	F	0/100	2	55
PINDOLOL	VISKEN*	5	10	0		+++	0,12	R+F	40/60	4	85
PROPRANOLOL	AVLOCARDYL*	40	1	0		0	5,39	F	0/100	4	30
SOTALOL	SOTALEX*	80 160	0,3	0		0	0,01	R	80/20	16	95
TERTATOLOL	ARTEX*	5	/	0		0		F	/	3	60
TIMOLOL	TIMACOR*	10	6	0		0	0,30	R+F	20/80	4	75

# Les Diurétiques

- Les diurétiques négativent le bilan hydro-sodé des liquides extracellulaires de l'organisme
- les aquarétiques : augmentent l'élimination de l'eau
- les natriurétiques : augmentent l'élimination du sel
- les diurétiques épargneurs du potassium (faiblement natriurétique) et surtout antikaliurétiques

# Mécanisme d'action des diurétiques

- Action à différents niveaux des cellules du tubule rénal
  - Diminution de la volémie et de la surcharge sodique
  - Traitement de l'HTA et de l'insuffisance cardiaque
- Mécanisme en fonction du SITE D'ACTION
  - Anse de Henlé : diurétiques de l'anse : inhibent le co-transport  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ 
    - Natriurèse très importante (la réabsorption à ce site est physiologiquement très importante)
    - Furosémide (Lasix\*) et Bumétanide (Burinex\*)
  - Tube contourné distal : inhibition de la réabsorption sodique
    - Hydrochlorothiazide (Esidrex\*)
  - Tube collecteur ++ et TCD : diurétiques distaux
    - Antagonistes de l'aldostérone



# Diurétiques dans l'HTA

- Mécanisme d'action initial :
  - Diminution de la volémie et du débit cardiaque
- Après 6 à 8 semaines
  - Normalisation du débit cardiaque
  - Diminution des résistances vasculaires systémiques
    - Le sodium contribue au tonus vasoconstricteur artériolaire
      - D'où l'efficacité de la restriction sodée dans l'HTA ...

# Diurétiques dans l'Insuffisance cardiaque

- Insuffisance cardiaque
  - Altération de la capacité du rein à éliminer le sodium
    - Rétention hydro-sodée
  - Stimulation du SRAA (pour maintenir une pression satisfaisante)
  - Rétention hydro-sodée ... Augmentation des pressions de remplissage ventriculaire gauche ... Augmentation du travail cardiaque ...

# Diurétiques de l'anse

- Pharmacocinétique :
  - Rapidement résorbés par voie orale
  - Atteignent la lumière tubulaire rénale
    - Par filtration glomérulaire
    - Par sécrétion tubulaire
- Pharmacodynamie :
  - Effet natriurétique très important
  - Quelques heures seulement ...
  - Augmentent l'excrétion de Mg et de Ca
    - Intérêt dans les hypercalcémies

# Thiazidiques

- Inhibition du transport Na/Cl au niveau du tube contourné distal
- longue durée d'action
- Inefficaces en cas d'Insuffisance Rénale  
(Clairance créat <20 ml/min, et CI sinon)
- Source fréquente d'hypokaliémie
- Augmentent la réabsorption du calcium dans ce segment du néphron, indépendamment du Na<sup>+</sup> : anticalciurétiques

# Diurétiques épargneurs potassique

- Les anti-Aldosterone
  - Spironolactone (Aldactone\*) et le canrénoate de potassium (Soludactone\*)
  - Action au niveau du tube collecteur
  - Stéroïdes de synthèse : se fixent au récepteur cytoplasmique des minéralocorticoïdes et empêchent la migration du complexe formé avec le récepteur vers le noyau dans la cellule cible
  - Très liposolubles
- Autres diurétiques distaux : (Tube distal et collecteur)
  - Amiloride (Modamide\*)

- Physiologiquement :
  - L'aldostérone entraîne la sécrétion d'ions  $H^+$  et  $K^+$
- Effet des anti-aldostérone :
  - Natriurèse moindre que les autres classes

# Effets indésirables

- liés à la classe et/ou structure de la molécule
  - hypersensibilité avec les thiazides et le furosémide (qui sont des sulfamides) ... reste rare ...
  - troubles endocriniens : dysménorrhées, gynécomastie, impuissance surviennent avec les spironolactones (effet dose-dépendant)
  - Ototoxicité avec le furosémide à forte dose

# Effets indésirables

- liés au mode d'action pharmacologique (effet diurétique)
  - Troubles de l'hydratation et des électrolytes
  - ... dès les premières semaines de traitement
  - déplétion volémique compliquée de :
    - Insuffisance Rénale Fonctionnelle
    - Hypotension orthostatique

# Effets indésirables : complications hydro-électrolytiques

- Hyponatrémie de déplétion :
  - début TRT (thiazidique)
  - circonstances favorisantes (sujet âgé ++, régime désodé strict)
- Dyskaliémies
  - Hypokaliémies (thiazidiques : dose, durée d'action) : à prévenir +++
  - hyperkaliémie (et acidose métabolique) avec les diurétiques "distaux"

# Effets indésirables : complications métaboliques

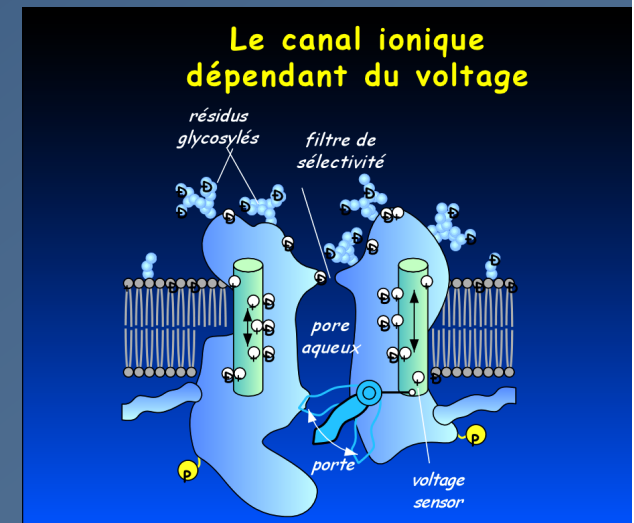
- Alcalose (danger en cas d'insuff. respiratoire) ou acidose métabolique (avec les diurétiques distaux, en association à l'hyperK<sup>+</sup>)
- Hyperuricémie, fréquente (réabsorption tubulaire d'urate liée à la déplétion volémique) sans conséquence si asymptomatique
- Aux fortes doses (qui n'ont plus raison d'être), les thiazidiques peuvent induire une
  - Hyperglycémie (aggravation d'un diabète préexistant)
  - Hyperlipémidémie (LDL, VLDL)

# Contre-Indications et surveillance

- Troubles hydro-électrolytiques non corrigés
- Insuffisance rénale pour les diurétiques distaux
  - Cl < 30 mL/mn pour les thiazidiques
  - Cl < 45 pour les anti-aldostérone
- Obstacle sur les voies urinaires
- Encéphalopathie hépatique
- Femme enceinte (sauf furosémide dans certains cas)
- Surveillance du poids, de la TA, de la diurèse, du ionogramme et de la créatininémie

# Les Inhibiteurs calciques

- Blocage des canaux calciques voltage-dépendants de type L
  - Présents sur les fibres lisses et au niveau cardiaque
- les dihydropyridines : tropisme vasculaire +
  - Action d'installation rapide, durée courte : Nifédipine, nicardipine, féلودipine
  - action progressive, durée prolongée : lacidipine, amlodipine, lercanidipine
- Les benzothiazépinés : le diltiazem
- Les phénylalkylamines : le vérapamil



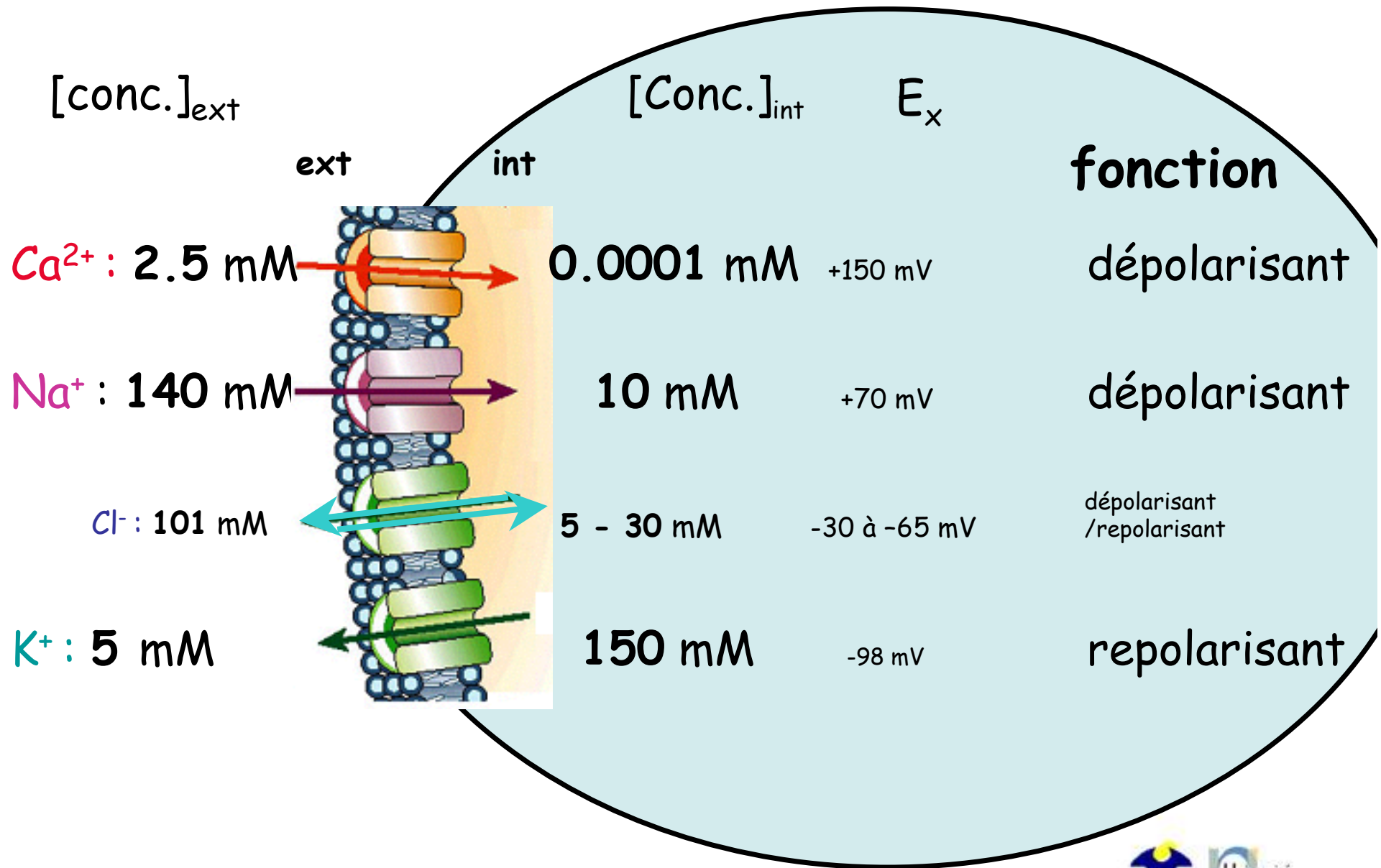
# Pharmacocinétique

- PO : Biodisponibilité satisfaisante
- $t_{1/2}$  vie variable :
  - Amlodipine :  $t_{1/2}$  vie 35 heures
  - Nifedipine :  $t_{1/2}$  vie courte ... nécessite donc plusieurs administrations /Jour
- Métabolisme hépatique

# Pharmacodynamie

- Au niveau des fibres cardiaques
  - Réduction de l'entrée de calcium lors du potentiel d'action
    - ↘ de la contractilité
    - Ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire
    - Réduction de l'automaticité sinusale
    - Effets inotrope, dromotrope et chronotrope négatifs

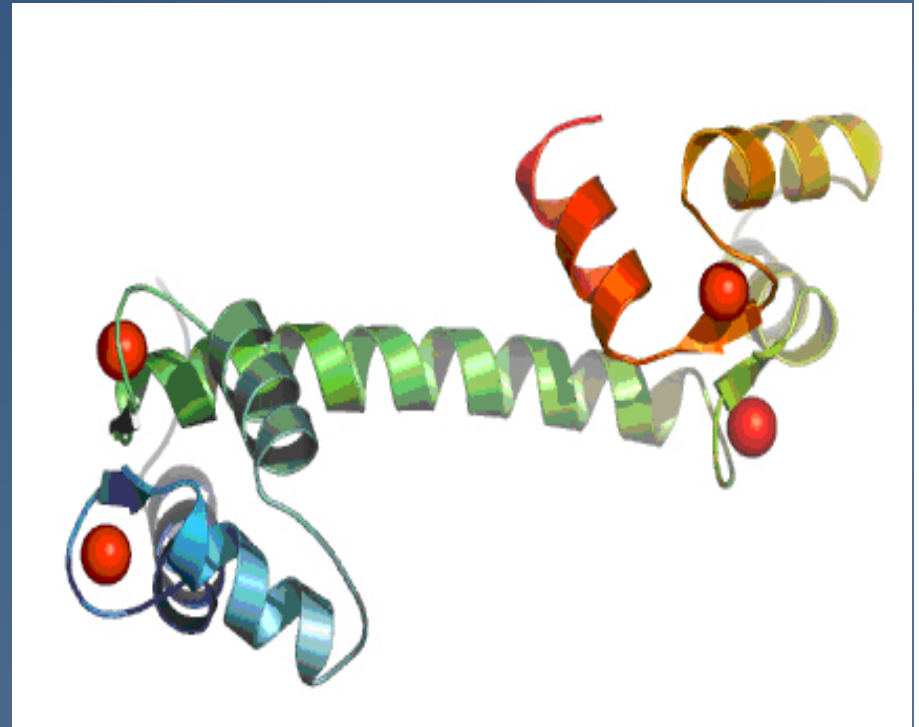
# myocyte cardiaque



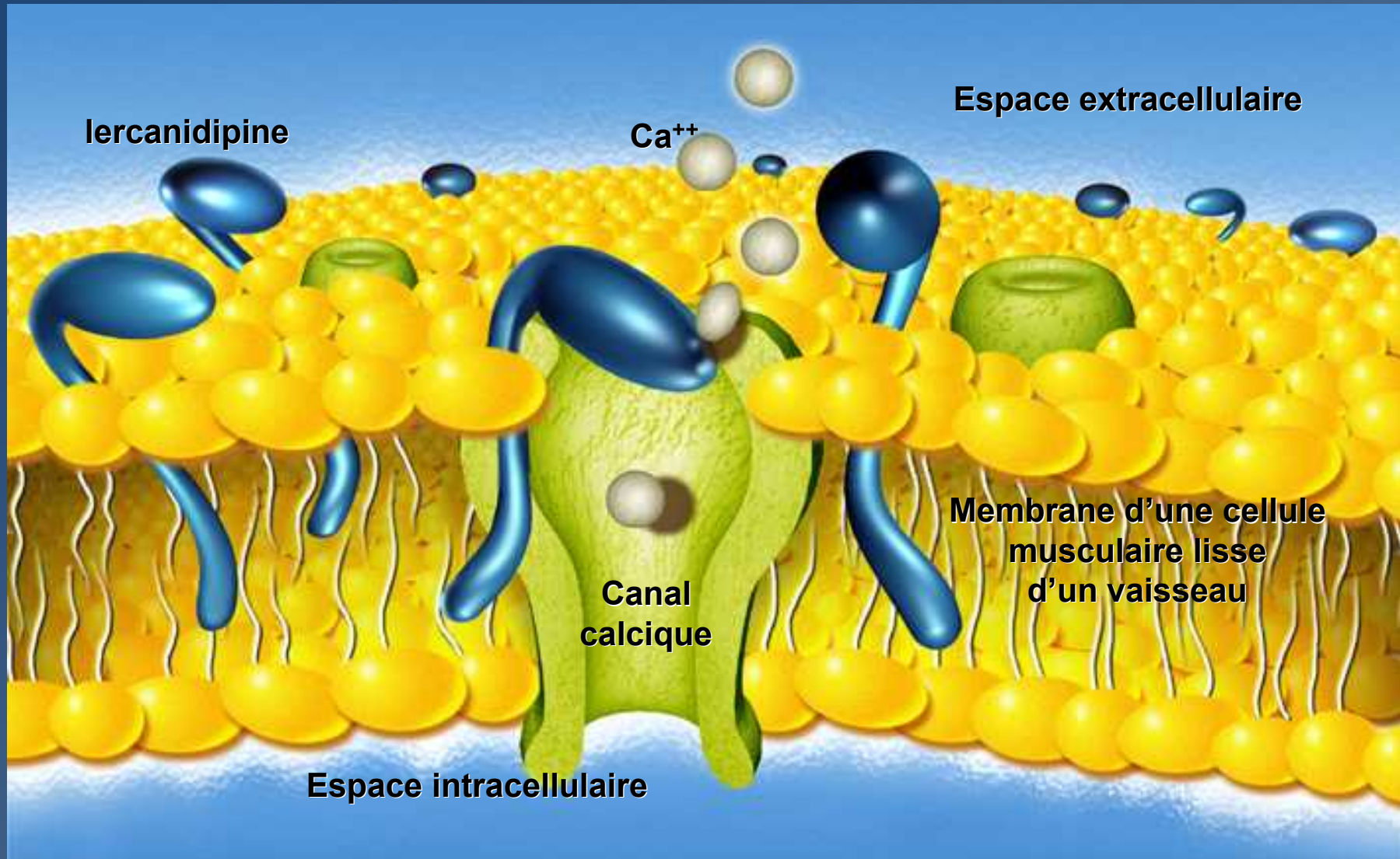
- Au niveau vasculaire (Fibres lisses)
  - Relaxation des fibres lisses
  - Donc diminution des résistances vasculaires périphériques
    - ... Baisse de la pression artérielle
- Effet soit vasculaire soit cardiaque prédominant ...

# Le calcium est essentiel pour la contraction de la FML

- Calmoduline- $\text{Ca}^{++}$
- Calmoduline kinase
- Phosphorylation des fibres musculaires lisses (MLC)
- Couplage acto-myosine



# Exemple d'action



# Classification clinique des antagonistes calciques

- Effets cardiaques et vasodilatation
  - Vérapamil (Isoptine<sup>®</sup>) et diltiazem (Tildiem<sup>®</sup>)
    - Effet anti-HTA + bradycardie donc anti-ischémique
- Effets vasculaires principalement
  - Nifédipine, (Adalate<sup>®</sup>)
  - Nitrendipine, Nicardipine (Loxen<sup>®</sup>)
  - Félodipine, Amlodipine, lacidipine, lercanidipine
    - ... Tachycardie réflexe par effet sympathique mais vasodilatation coronaire

# Contre-Indications

## Précautions d'usage

- Les dihydropyridines sont contre-indiquées ou déconseillées en cas de désir de grossesse.
- Le vérapamil et le diltiazem sont contre-indiqués en cas
  - de dysfonction sinusale
  - de trouble de conduction de haut degré
  - d'insuffisance cardiaque
  - Pas de bénéfice des ICA en phase aigue d'infarctus du myocarde .... Au contraire ... Effet « vol » coronarien

# Effets indésirables

## « Triade » des vasodilatateurs pour les DHP

- œdèmes des membres inférieurs (non sensibles aux diurétiques) +++ (moins avec les DHP de dernière génération)
- céphalées et flushs
- Palpitations (accélération de la FC)

## • Effets indésirables spécifiques : non DHP

- Vérapamil : constipation
- Vérapamil et diltiazem : bradycardies, blocs de conduction auriculo-ventriculaire, dépressions de la fonction contractile

# Cas particulier : Les DHP de courte durée d'action

- L'Adalate :
  - Ne doit plus JAMAIS être utilisé par voie sub-linguale
  - Chute tensionnelle rapide, intense et brève

# Les Antihypertenseurs Centraux

- présents et utiles chez certains patients :

## Agonistes alpha 2 :

- Clonidine (Catapressan®)
- Rilménidine (Hyperium®)
- Ce sont des « faux neuromédiateurs »
  - Alpha-méthyl-dopa (Aldomet®)

# Effets Indésirables-Précautions d'emploi

- Somnolence
- Sécheresse buccale
- Asthénie
- L'interruption doit être progressive (possible effet rebond)
- En présence de diurétiques, il existe, en particulier chez le sujet âgé, un risque d'hypotension orthostatique
- Ne sont pas CI chez l'insuffisant rénal

# Alpha-bloquants

- Leur effet indésirable le plus fréquent est l'hypotension orthostatique
- Dans le cas de la préparation galénique standard de la prazosine (Minipress 1 et 5 mg), cet effet peut être plus marqué lors d'une première dose ou d'une augmentation rapide de la posologie. Ce risque est plus élevé chez les patients sous traitement diurétique
- La forme LP (Alpress®) est mieux tolérée