

DESC de Pharmacologie Clinique et Évaluation des Thérapeutiques

Nantes, 19 Novembre 2014

Médicaments Cardio-Vasculaires

Christian FUNCK-BRENTANO

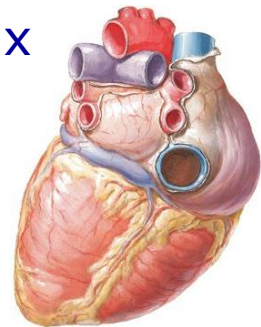
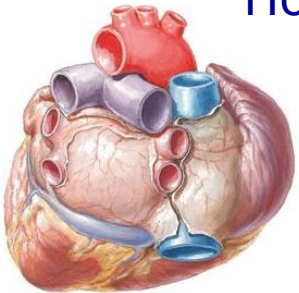
christian.funck-brentano@upmc.fr

Service de Pharmacologie – CIC Paris-Est

Hôpitaux Universitaires La Pitié-Salpêtrière – Charles Foix

Département de Pharmacologie

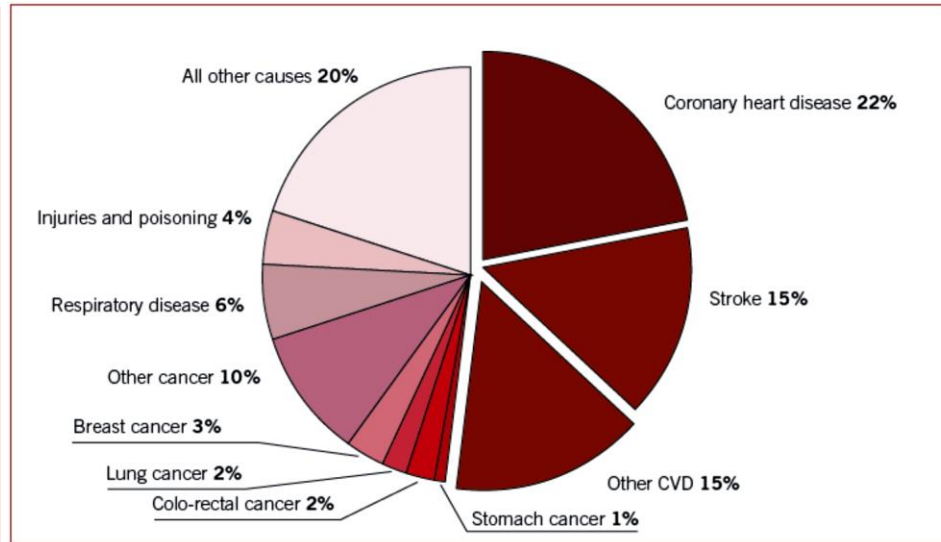
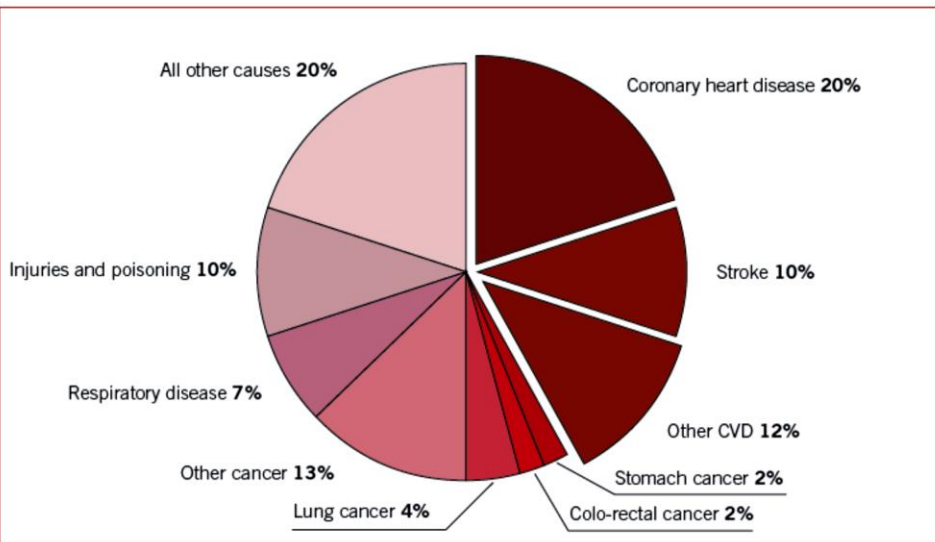
Faculté de Médecine Pierre & Marie Curie



Causes de Décès en Europe (2012)

Hommes

Femmes



<http://www.escardio.org/about/Documents/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf>

Cibles Thérapeutiques Principaux Médicaments

Fort potentiel d'Interactions
Médicamenteuses avec des
Médicaments ayant souvent
un Index Thérapeutique étroit



	Anticoagulants	AAP	β-bloquants	IEC-ARA2	Inhibiteurs Ca ⁺⁺	Diurétiques	Antiaryth- miques	Statines
• Syndromes coronaires	X	X	X	X	X			X
• Insuffisance cardiaque	±		X	X		X		
• Hypertension artérielle			X	X	X	X		±
• Troubles du rythme	X		X		X		X	
• Pathologies vasculaires		±	±	X	X			X

- Syndromes coronaires
- Insuffisance cardiaque
- Hypertension artérielle
- Troubles du rythme
- Pathologies vasculaires
- Prévention des risques cardiovasculaires et de la cardiotoxicité des médicaments non-CV

Médicaments Omis

- Dérivés Nitrés
- Alpha-bloquants
- Activateurs des canaux potassiques
- Digoxine
- Inotropes positifs – traitements du choc
- « Cardioprotecteurs » divers,
« Veinotoniques » et autres exotismes
- ...

Anticoagulants

Anti-thrombotiques : objectifs thérapeutiques

Comment prévenir les thromboses

	Artères	Veines
Lutter contre les facteurs de risques	Artériosclérose HTA, hyperchol. Tabac....	Immobilisation
Agir sur le principal mécanisme en cause	Anti-agrégants plaquettaires A vie	Anti-coagulants Tant que le risque persiste

Comment traiter les thromboses

	Artères	Veines
Désobstruer les vaisseaux	Fibrinolyse (thrombectomie)	
Limiter l'extension	Anti-agrégants	Anti-coagulants

Effets Indésirables des Héparines

- **Accidents hémorragiques** ++++ : (fréquent 1-5%, moindre avec HBPM)

Risque ↑ avec la dose surtout si lésions sous-jacentes ou associations avec autres inhibiteurs de l'hémostase.

Attention à l'insuffisance Rénale : Risque ↑ si dose non réduite.

Insuffisance rénale sévère : contre Indication relative aux HBPM

ANTIDOTE : sulfate de protamine

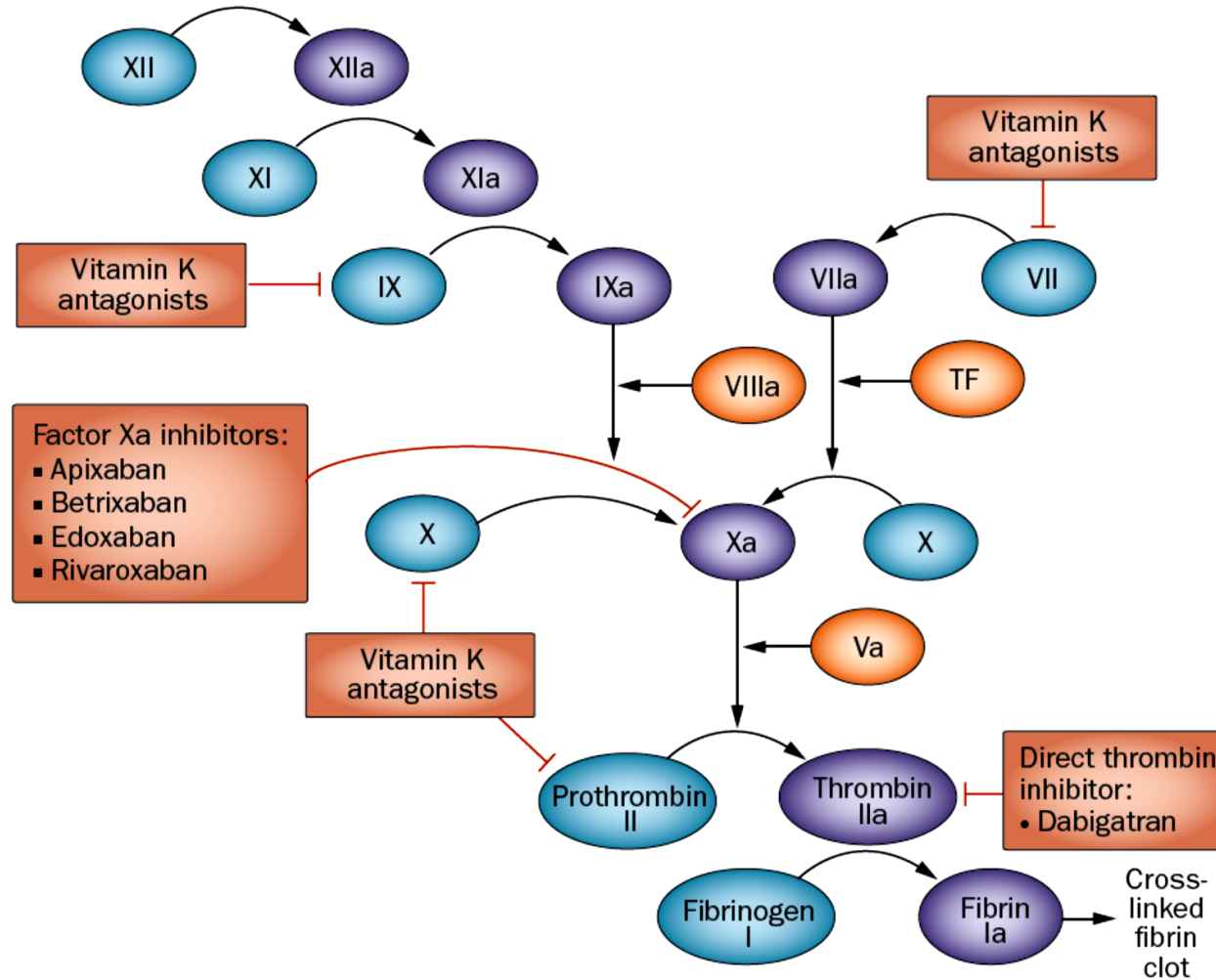
- **Thrombopénie** : (fréquent 1-3%, moindre avec HBPM)

- par lyse (non grave, type 1)
- Immuno-allergique +++ (Grave, J5-J21 le plus souvent)
- → surveillance des plaquettes 2x/sem
- → intérêt des traitements brefs (relai rapide avec AVK)
- → relai par danaparoïde ou hirudine

- **Ostéoporose** : interaction avec métabolisme osseux si tt longue durée

Joe-Elie SALEM

Cibles des Anticoagulants Oraux



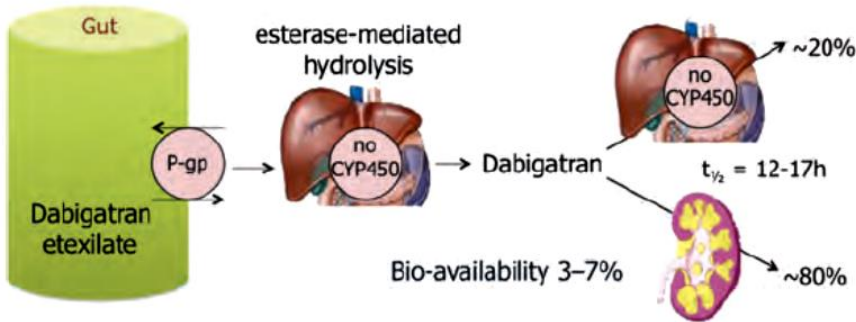
Makaryus JN et al. Nat Rev Cardiol 2013;10:397–409

Antivitamine K

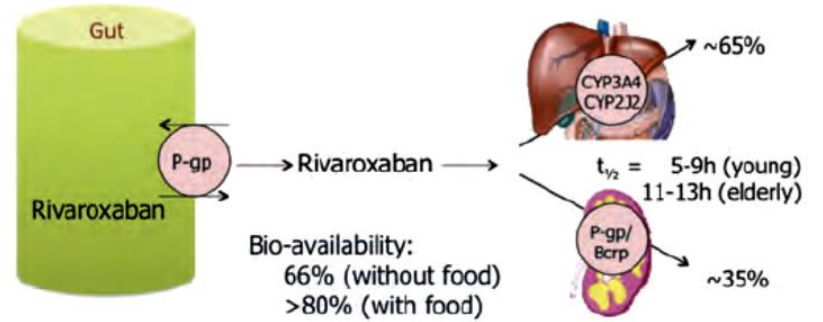
- Action indirecte
- Surveillance biologique rapprochée (INR) ++++
- Risque hémorragique
- Interactions alimentaires et médicamenteuses ++++
- Action retardée, persistance à l'arrêt
- Index thérapeutique étroit et sujet à des polymorphismes génétiques (*VKORC1* et *CYP2C9*)
- 1^{ère} cause d'hospitalisation iatrogène
 - 12 % des hospitalisation pour EIG ~ 20.000 accidents hémorragiques / an dont 5.000 mortels
 - 7 % de saignements majeurs /an dont 1 % d'évolution fatale

NOAC

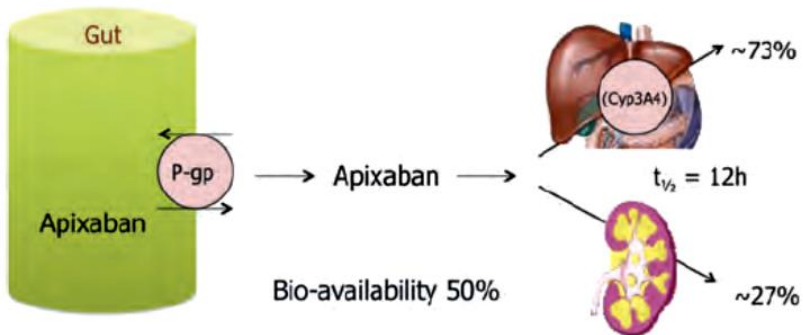
Dabigatran



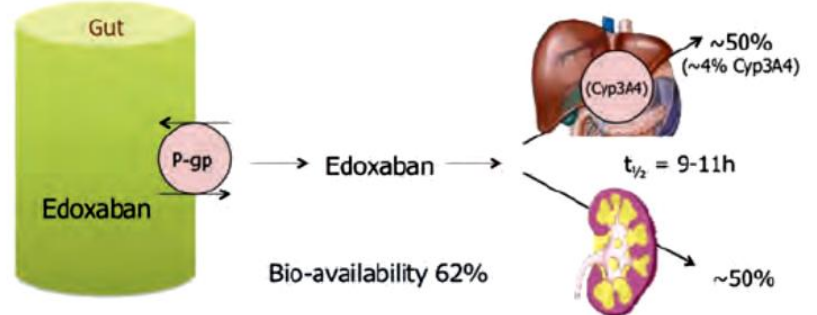
Rivaroxaban



Apixaban

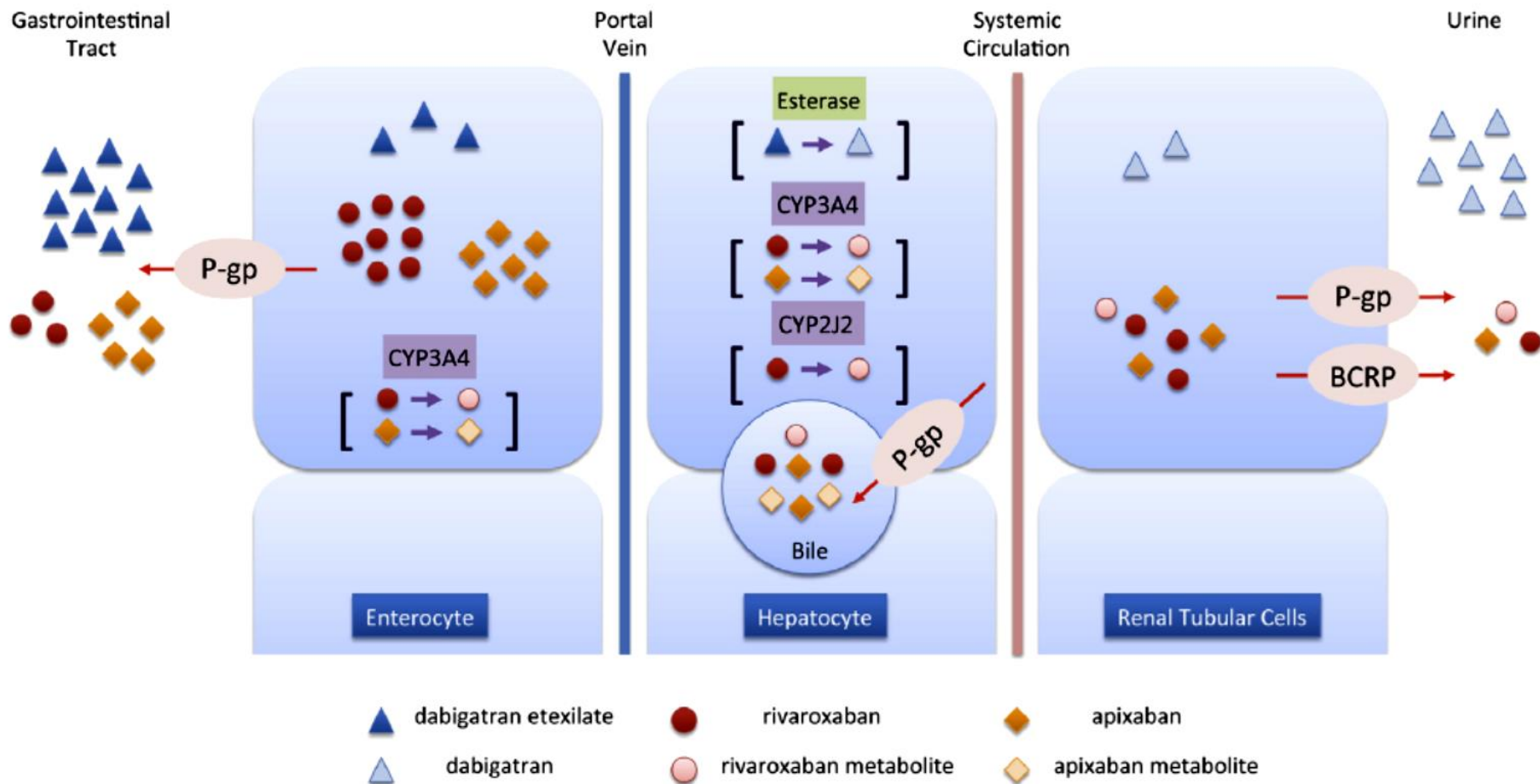


Edoxaban



Heidbuchel H et al. Europace 2013;15:625-51

Souvent NOAC varie ?



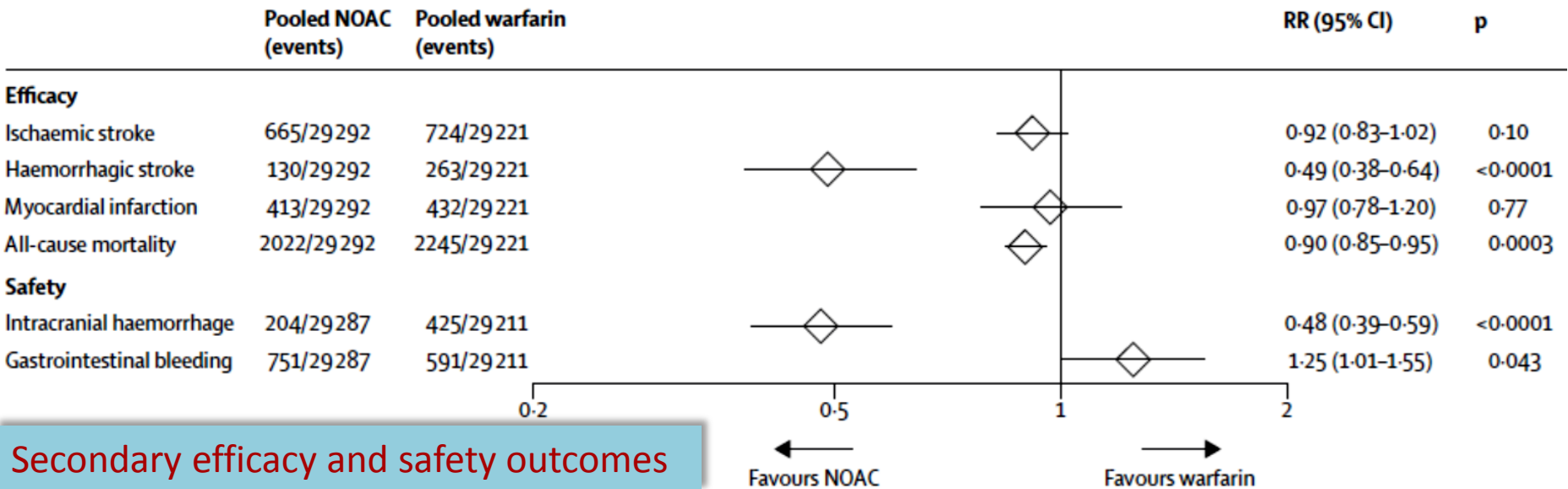
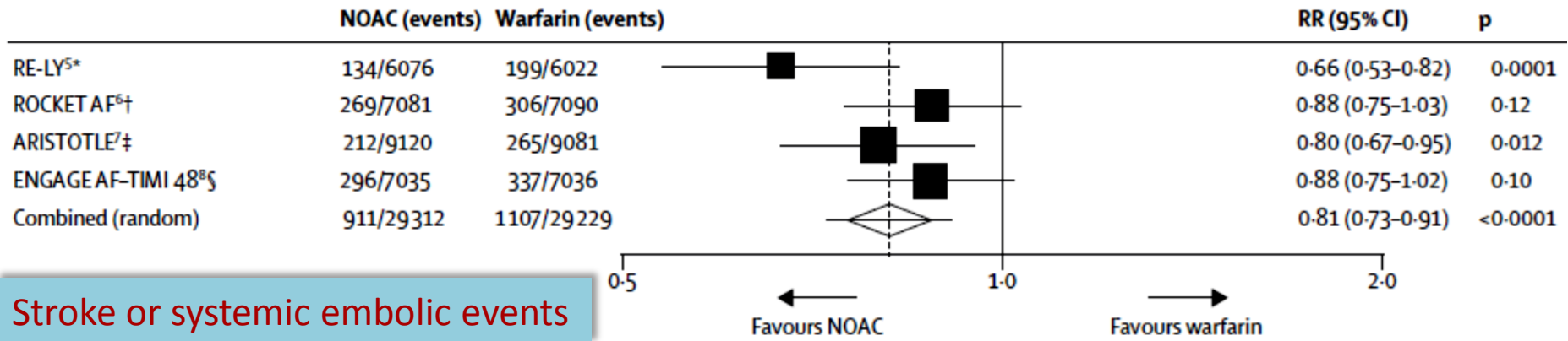
Gong IY & Kim RB. Can J Cardiol 2013;29:S24-S33

Pharmacocinétique des NOAC

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban ^a	Rivaroxaban
Bio-availability	3–7%	50%	62% ¹⁷	66% without food Almost 100% with food
Prodrug	Yes	No	No	No
Clearance non-renal/renal of absorbed dose (if normal renal function; see also Section 8)	20%/80%	73%/27% ¹⁸	50%/50% ⁹	65%/35%
Liver metabolism: CYP3A4 involved	No	Yes (elimination; minor CYP3A4 contribution) ¹⁹	Minimal (<4% of elimination)	Yes (elimination)
Absorption with food	No effect	No effect	6–22% more ²⁰	+39% more ²¹
Intake with food recommended?	No	No	No official recommendation yet	Mandatory
Absorption with H2B/PPI	–12–30% ^{22–24}	No effect	No effect	No effect ^{21,25}
Asian ethnicity	+25% ²⁴	No effect	No effect ²⁰	No effect
GI tolerability	Dyspepsia 5–10%	No problem	No problem	No problem
Elimination half-life	12–17 h ²³	12 h	9–11 h ⁹	5–9 h (young) 11–13 h (elderly)

Heidbuchel H et al. Europace 2013;15:625–51

NOAC vs. AVK dans la Prévention des Accidents Thrombo-Emboliques de la FA



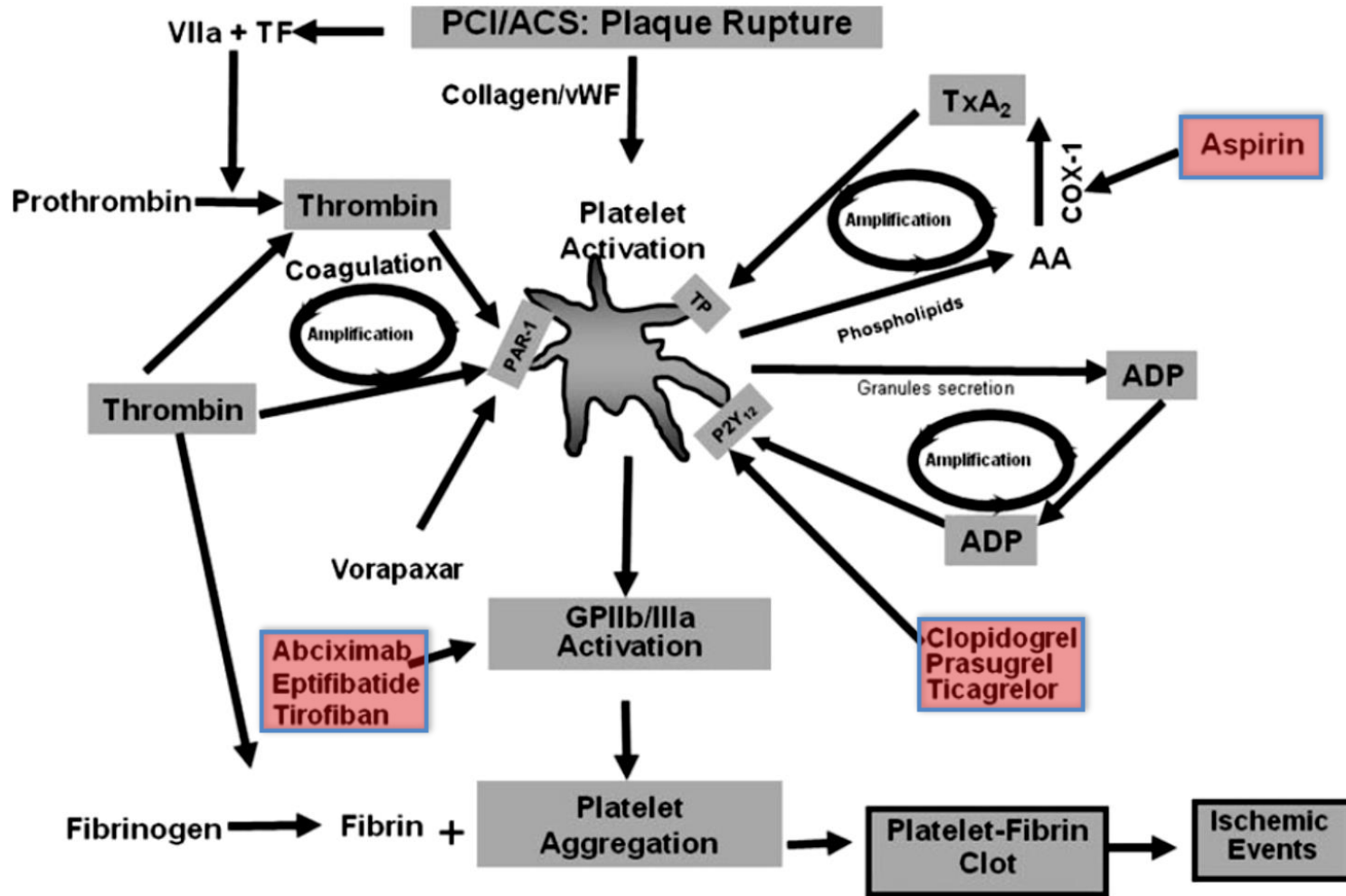
Ruff CT et al. Lancet 2014;383:955-62

Antiagrégants Plaquettaires (AAP)

Médicaments sur le Marché

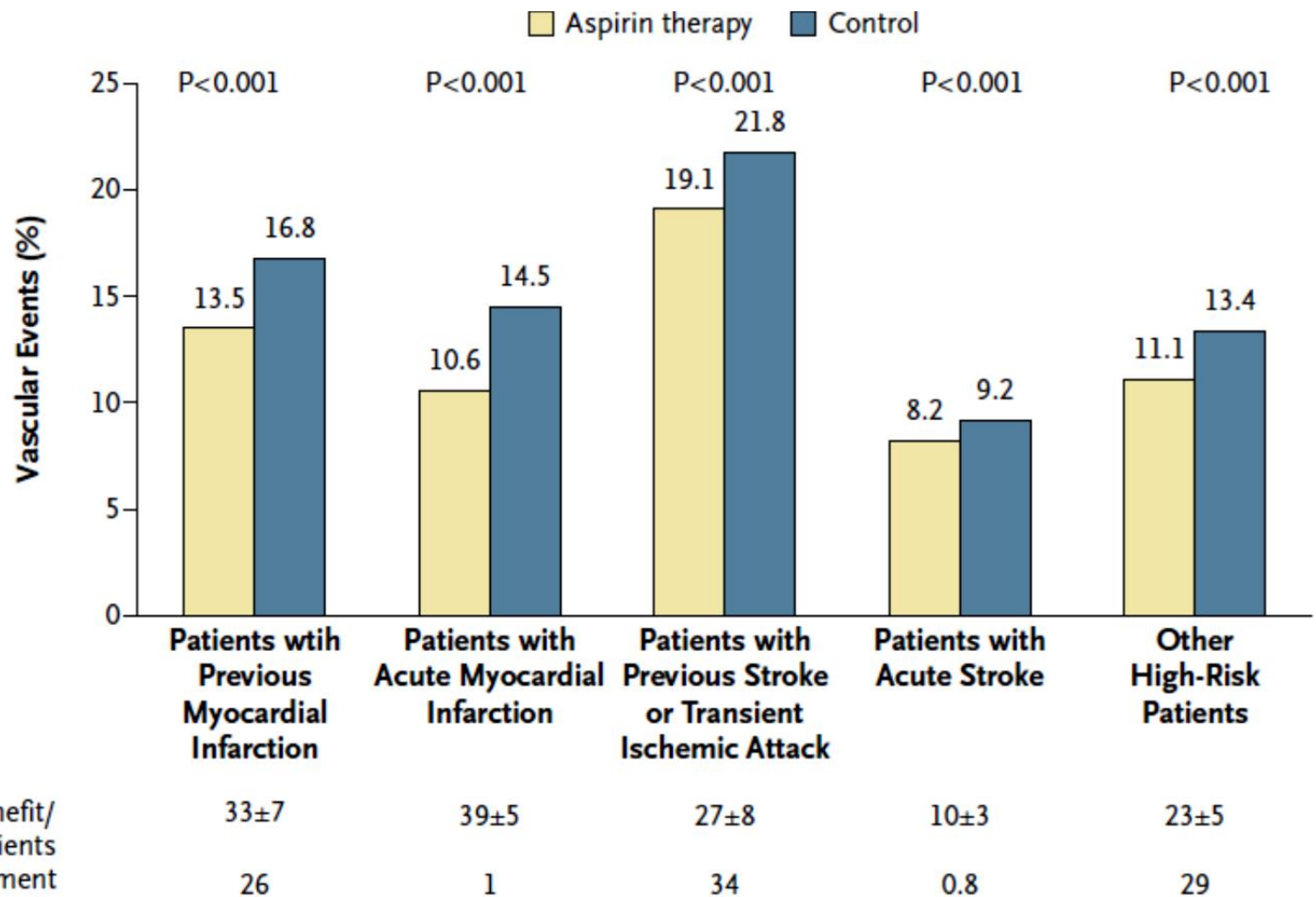
- Acide acétylsalicylique (aspirine) = KARDEGIC[®] ou ASPEGIC[®]
- Clopidogrel = PLAVIX[®]
- Prasugrel = EFIENT[®]
- Ticagrelor = BRILIQUE[®]
- On oublie :
 - Dipyridamole = CLERIDIUM[®] ou PERSANTINE[®]
 - Ticlopidine = TICLID[®]
- Antagonistes des récepteurs GP IIb/IIIa (spécialisée SCA)
 - Abciximab = REOPRO[®]
 - Eptifibatide = INTEGRILIN[®]
 - Tirofiban = AGRASTAT[®]

Cibles des AAP



Kalra K et al. Curr Atheroscler Rep 2013;15:371

Effets de l'Aspirine sur les Accidents Vasculaires (IDM, AVC et DC-CV)



Patrono C, et al. N Engl J Med 2005;353:2373-83

Pharmacologie des Récents AAP

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor	Cangrelor
Structure	Thienopyridine	Thienopyridine	CPTP derivative	ATP analogue
Metabolism	Prodrug	Prodrug	Direct ^a	Direct
Administration	Oral, once daily	Oral, once daily	Oral, twice daily	Intravenous
Conversion to active metabolite	15 %	85 %	90–100% ^a	–
Type of action	Irreversible	Irreversible	Reversibly binding	Reversible
Half-life	A few minutes (active metabolite)	A few minutes (active metabolite)	7 h (parent compound); 9 h (active metabolite)	3-4 min
Time to steady inhibition	4–6 h/5 days	1 h	2 h	Immediate
Offset	5–7 days	Up to 9 days	5–7 days	Immediate
Level of inhibition at steady state	40–50 % wide response variability	65–80 %	65–80 %	> 90 %
Elimination	Urine 40 %, feces 60 %	Urine 68 %, feces 27 %	Urine ~30 %, feces ~60 %	Urine?

ATP adenosine triphosphate, CPTP cyclopentyltriazolopyrimidine

Kalra K et al. Curr Atheroscler Rep 2013;15:371

^a Active metabolite is equally effective

Antiagrégant plaquettaire	Liaison aux récepteurs plaquettaires	Activation par métabolisme	Résistance	Dose de charge/entretien
Clopidogrel (Plavix®)	Irréversible	Oui	Oui	300-600 mg 75 mg/jour
Prasugrel (Effient®)	Irréversible	Oui	Oui	60 mg 10 mg/jour
Ticagrélol (Brilique®)	réversible	non	non	180 mg 90 mg x 2/jour

β -bloquants

Pharmacodynamie et Indications CV

	β_1 Blockade Potency Ratio (propranolol = 1.0)	Relative β_1 Selectivity	Intrinsic Sympathomimetic Activity
Acebutolol	0.3	+	+
Atenolol	1.0	++	0
Betaxolol	1.0	++	0
Bisoprolol ^b	10.0	++	0
Carteolol	10.0	0	+
Carvedilol ^c	10.0	0	0
Esmolol	0.02	++	0
Labetalol ^d	0.3	0	+
Metoprolol	1.0	++	0
Nadolol	1.0	0	0
Nebivolol ^e	10.0	++	0
Penbutolol	1.0	0	+
Pindolol	6.0	0	++
Propranolol	1.0	0	0
Sotalol ^f	0.3	0	0
Timolol	6.0	0	0
Isomer-D-propranolol	—	—	—

^a ++ = strong effect; + = modest effect; 0 = absent effect. Adapted with permission from Frishman WH.

^b Bisoprolol is also approved as a first-line antihypertensive therapy in combination with a very-low-dose diuretic.

^c Carvedilol has peripheral vasodilating activity and additional α_1 -adrenergic blocking activity.

^d Labetalol has additional α_1 -adrenergic blocking activity and direct vasodilatory activity.

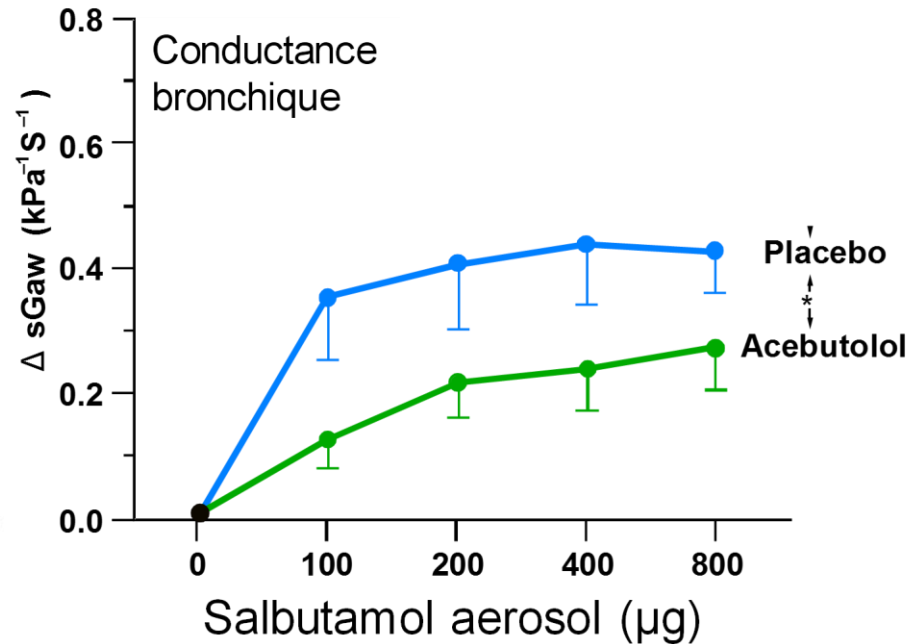
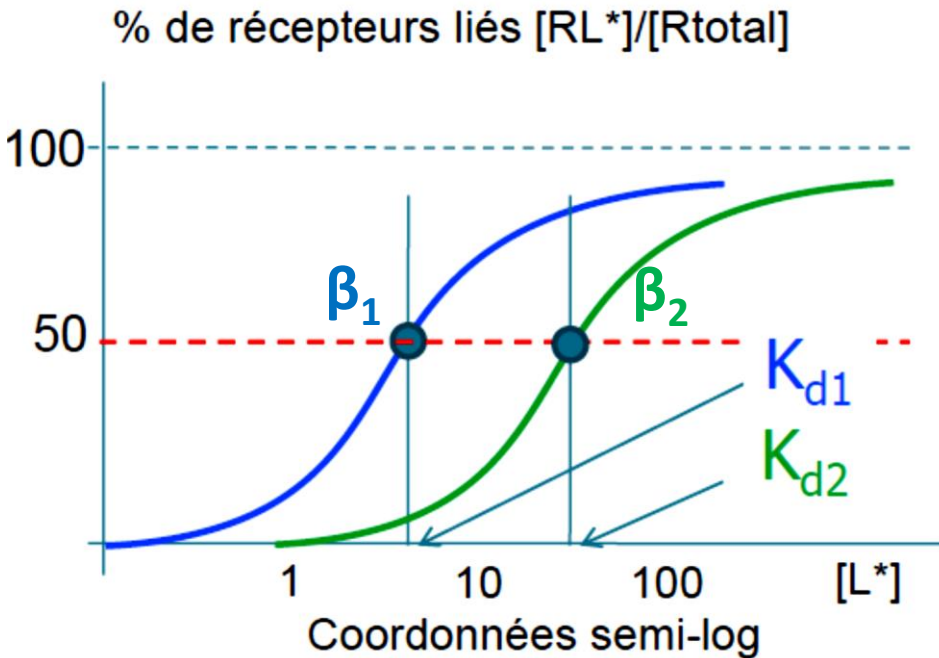
^e Nebivolol has direct vasodilatory activity related to potentiation of nitric oxide.

^f Sotalol has an additional type of antiarrhythmic activity.

Hypertension^b (systolic and diastolic)
 Isolated systolic hypertension in the elderly individuals
 Angina pectoris^b
 “Silent” myocardial ischemia
 Supraventricular arrhythmias^b
 Ventricular arrhythmias^b
 Reducing the risk of mortality and reinfarction in survivors of acute myocardial infarction^b
 Reducing the risk of mortality following percutaneous coronary^b revascularization
 Hyperacute phase of myocardial infarction^b
 Acute dissection of aorta
 Prevention of dissection Marfan’s syndrome and Ehlers-Danlos Syndrome
 Hypertrophic cardiomyopathy^b
 Reversing left ventricular hypertrophy
 Digitalis intoxication (tachyarrhythmias)^b
 Mitral valve prolapse
 QT interval prolongation syndrome
 Tetralogy of Fallot
 Mitral stenosis
 Congestive cardiomyopathy^b
 Fetal tachycardia
 Postural tachycardia syndrome (POTS)
 Neurocirculatory asthenia

Frishman WH. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2013;18:310-9

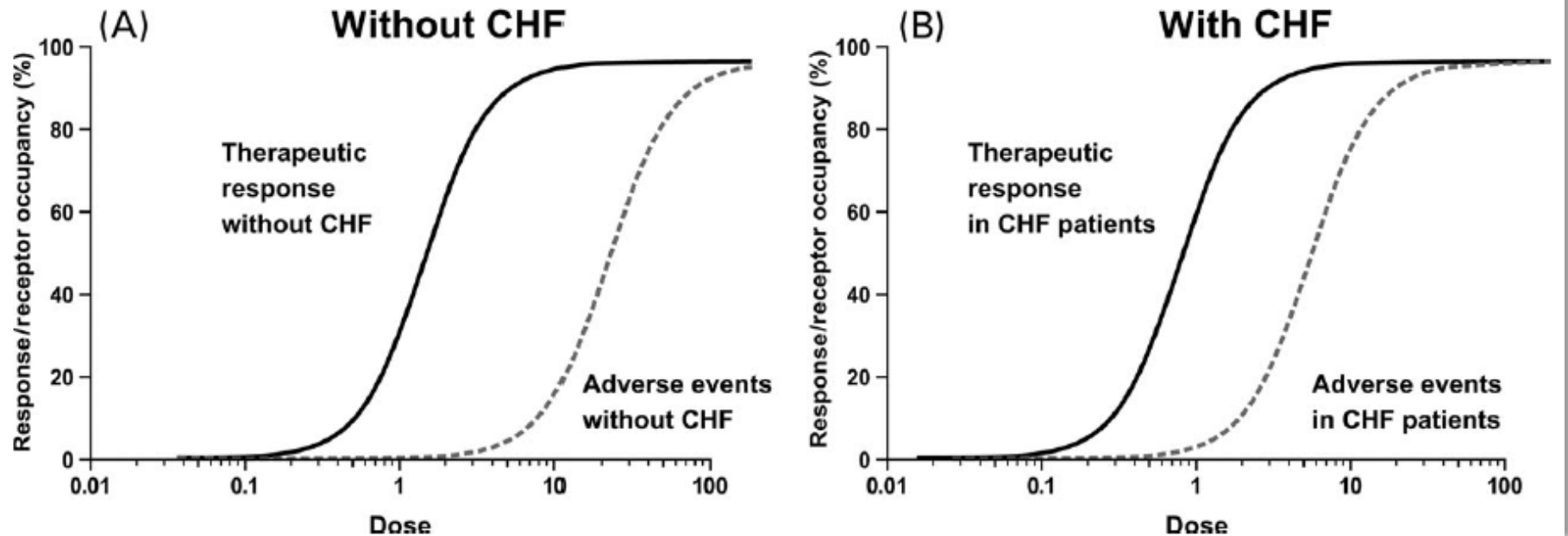
La sélectivité est relative



Macquin-Mavier I et al.
Br J Clin Pharmacol 1988;26:279-84

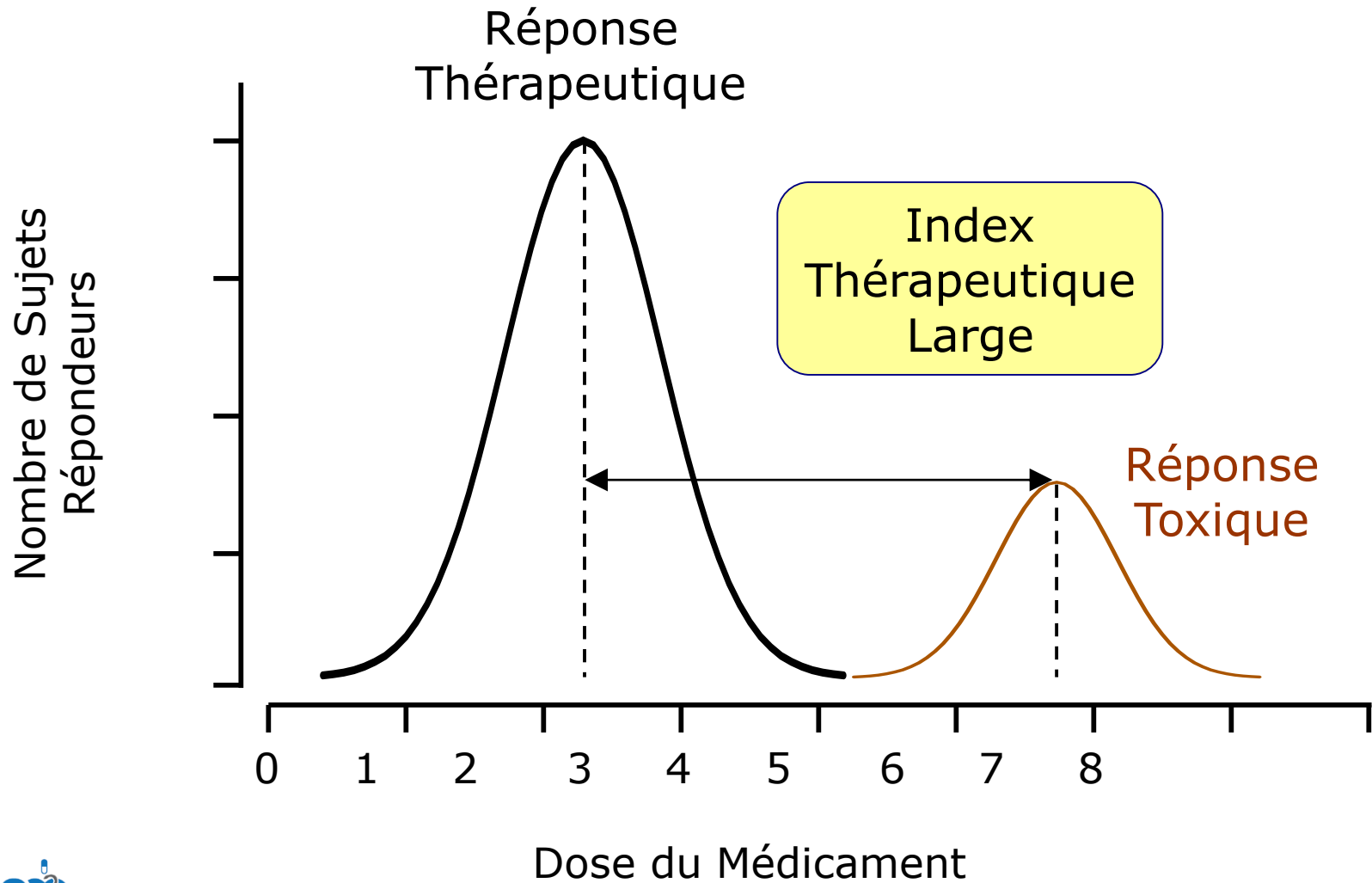
		Stimulation sympathique		Stimulation parasympathique			
		Effet	récepteur	Effet	récepteur		
Œil	Iris	Mydriase	$\alpha 1$	Myosis	m		
	M.ciliaire			Contractée	m		
Cœur	Fréquence	tachycardie	$\beta 1$	bradycardie	m		
	Contractilité	Inotrope	$\beta 1$				
	Conduction	Accélère	$\beta 1$				
Vaisseaux	Peau, splanchn.	Contraction	α	<i>Ach ==> EDRF/NO</i>			
	M. squelett	Dilatation	$\beta 2$				
Bronche	Muscle	Relaxation	$\beta 2$			Contraction	m
	Secrétion					augmentée	
Muscles Tractus digestif.	Parois	Relaxation	$\beta 2$	Augmentée	m		
	Sphincter	Contraction	$\alpha 1$	Relaxation	m		
	Secretion			Augmentée	m		
Vessie	Parois	Relaxation	$\beta 2$	Contraction	m		
	Sphincter	Contraction	α	relaxation	m		
Uterus gravide		Relaxation	$\beta 2$				
Penis, ves. Séminales		Ejaculation	α	Erection	m		
Peau	Musc. piloErect	Contraction	$\alpha 1$				
	Gl sudoripares	Secrétions locales (mains)	$\alpha 1$				
Fonctions métaboliques	FOIE	Gluconéogénèse	$\beta 2, \alpha$				
		Glycogénolyse	$\beta 2, \alpha$				
	Adipocytes	Lipolyse	$\beta 1, \beta 2, \beta 3, \alpha 2$				
	Rein	Libère rénine	$\beta 1$				
	Muscle (capture K)	Hypokaliémie	$\beta 2$				

Index Thérapeutique des β -bloquants

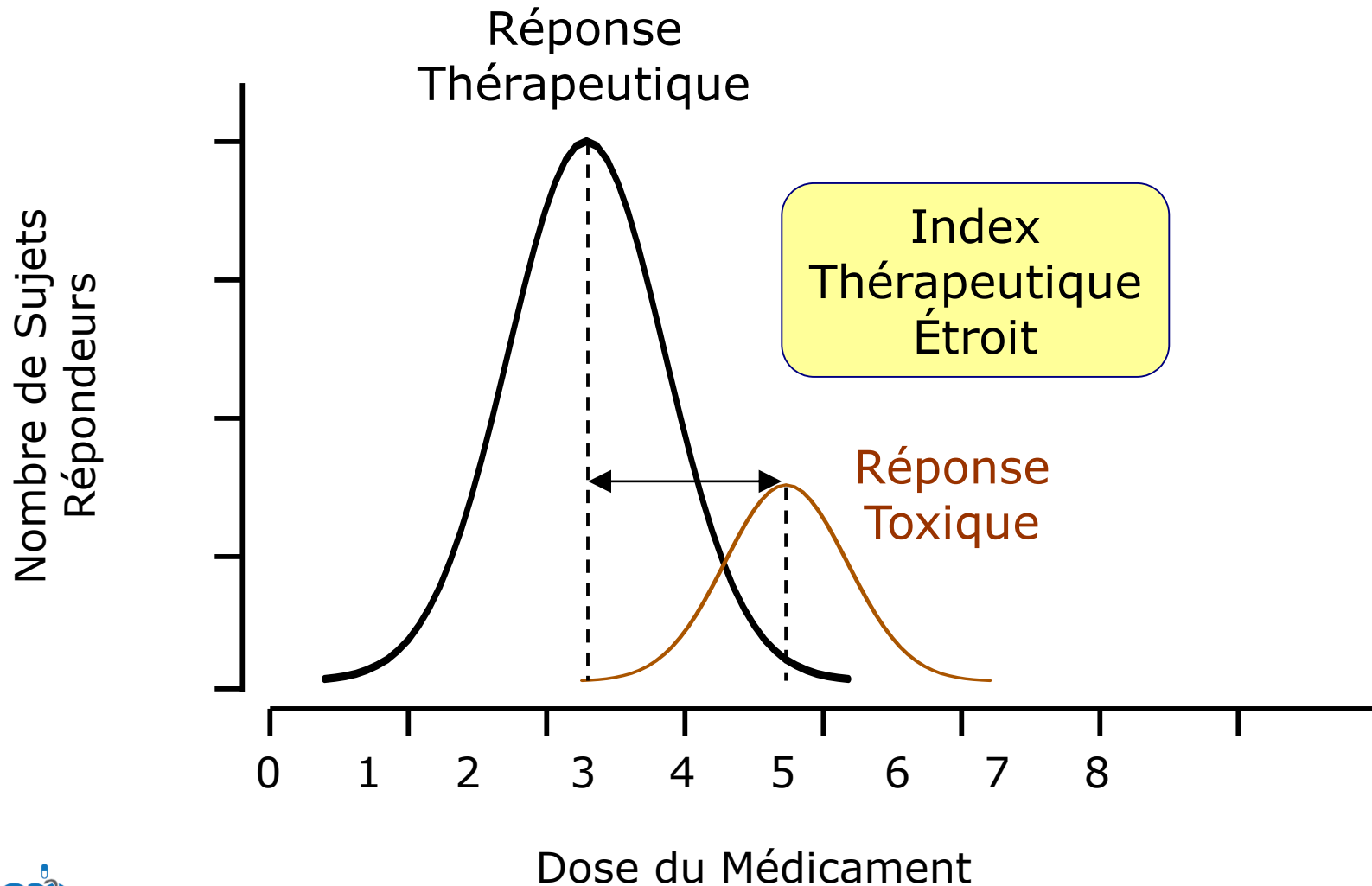


Funck-Brentano C. Eur Heart J 2006;8(Suppl. C):C19–C27

Index Thérapeutique Large



Index Thérapeutique Étroit



β -bloquants	Noms commerciaux	Vasodilatation (mécanisme)	Propriété stabilisatrice de membrane	Activité agoniste intrinsèque	Liposolubilité	Biodisponibilité orale (%)	Demi-vie (heures)	Liaison protéique (%)
β-bloquants non sélectifs classiques : première génération								
Nadolol	Corgard®	0	0	0	Faible	30	30-50	30
Penbutolol*	Levatol®	0	0	+	Élevée	≈ 100	~ 100	80-98
Pindolol	Visken®	0	+	+++	Faible	> 95	~ 100	40
Propranolol	Indéral®	0	++	0	Élevée	< 90	30	90
Timolol	Timoptic®	0	0	0	Faible à modérée	90	75	< 10
β-bloquants β_1-sélectifs : seconde génération								
Acébutolol	Sectral®	0	+	+	Faible	90	20-60	26
Aténolol	Tenormin®	0	0	0	Faible	90	50-60	6-16
Bisoprolol	Monacor®	0	0	0	Faible	≤ 90	80	~ 30
Esmolol	Brevibloc®	0	0	0	Faible	ND	0,15	55
Métoprolol	Lopresor®	0	+	0	Modérée	~ 100	40-50	12
β-bloquants non sélectifs : troisième génération								
Cartéolol*	Cartrol®	β_2 -agoniste	0	++	Faible	85	85	23-30
Carvédilol	Kredex®	α_1 -antagoniste	++	0	Modérée	> 90	~ 35	98
Labétalol	Trandate®	α_1 -antagoniste	+	+	Faible	> 90	~ 33	~ 50
β-bloquants β_1-sélectifs : troisième génération								
Bétaxolol*	Betoptic®	antagoniste du Ca ⁺⁺	+	0	Modérée	> 90	~ 80	50
Céliprolol*	Celectol®	α_1 -antagoniste + β_2 -agoniste + NO	0	+	Faible	~ 74	30-70	4-5

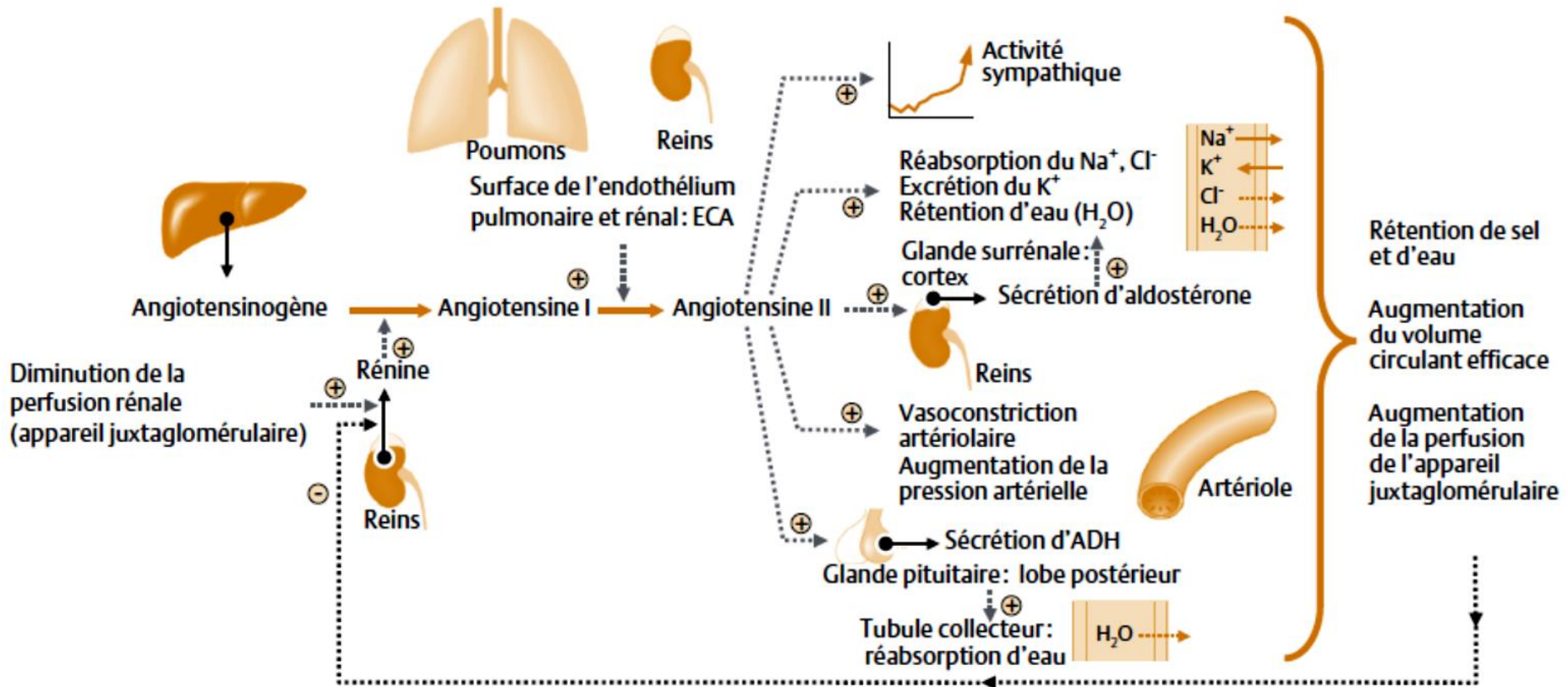
0 : aucun effet ; + à +++ : effet faible, modéré ou important ; NO : monoxyde d'azote. * : non disponible au Canada ; ND : non disponible (voie intraveineuse seulement).

Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC)

et

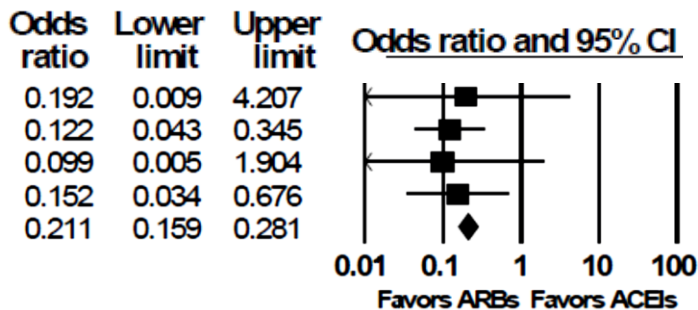
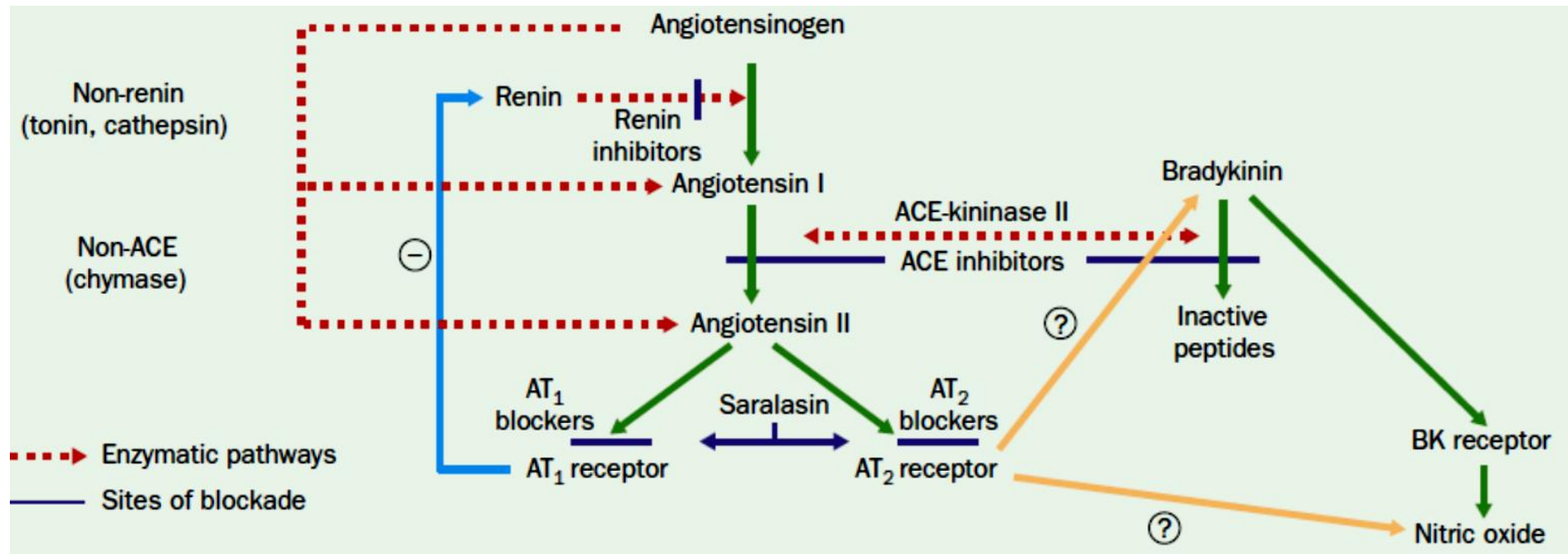
Antagonistes des Récepteurs à l'Angiotensine 2 (ARA₂)

Systeme Rénine-Angiotensine-Aldostérone



Beaulieu T & Lambert C. 2010 - Précis de Pharmacologie, Presses Univ. Montréal

Cibles des Bloqueurs du Système RAA



Burnier M & Brunner HR Lancet 2000;355: 637–45

Sanders GD et al. AHRQ Publication No.11-EHC063-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. June 2011.

http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/164/696/CER34_ACEIsAndARBs_20111006.pdf

Odds Ratio for Cough ACEI vs. ARB

Principaux IEC

IECA	Nom commercial	Biodisponibilité (%)	Pic plasmatique (h)	Demi-vie plasmatique (h)	Posologie quotidienne habituelle	Élimination
Captopril	Capoten®	75	1	2	6,25-150 mg 2-3 fois/jour	Urine
Bénazépril	Lotensin®	37	1-2	10-11	5-80 mg 1-2 fois/jour	Urine Bile
Énalapril	Vasotec®	60	3-4	11	2,5-40 mg 1-2 fois/jour	Urine
Fosinopril	Monopril®	36	3	11,5	10-20 mg 1-2 fois/jour	Urine Bile
Périndopril	Coversyl®	75	3-7	3-10 30-120 biphasique	2-16 mg 1-2 fois/jour	Urine
Quinapril	Accupril®	60	2	2-25 biphasique	5-80 mg 1-2 fois/jour	Urine 40% Bile 60%
Ramipril	Altace®	50-60	3	3-12-50 triphasique	1,25-20 mg 1-2 fois/jour	Urine 40% Bile 60%
Trandolapril	Mavik®	10-70	4-10	10	1-8 mg 1-2 fois/jour	Urine 33% Bile 66%
Lisinopril	Prinivil® Zestril®	30	7	12	5-40 mg 1 fois/jour	Urine

Beaulieu T & Lambert C. 2010 - Précis de Pharmacologie, Presses Univ. Montréal

Principaux ARA₂

ARA	Nom commercial	Biodisponibilité (%)	Pic plasmatique (h)	Demi-vie plasmatique (h)	Posologie quotidienne habituelle	Élimination
Candésartan	Atacand®	15	3-4	9	4-16 mg 1 fois/jour	Urine 33% Bile 66%
Éprosartan	Teveten®	13	1-2	5-9	600-800 mg 1 fois/jour	Urine 37% Bile 61%
Irbésartan	Avapro®	60-80	1,5-2	11-15	150-300 mg 1 fois/jour	Urine 20% Bile 80%
Losartan	Cozaar®	33	1	2	25-100 mg 1 fois/jour	Urine 35% Bile 60%
Olmésartan*	Olmetec® Benicar®	26	2	10-15	10-40 mg 1 fois/jour	Urine 10-15% Bile 85-90%
Telmisartan	Micardis®	50	0,5-1	24	40-80 mg 1 fois/jour	Fèces 97%
Valsartan	Diovan®	23	2-4	6	80-160 mg 1 fois/jour	Urine 13% Bile 83%

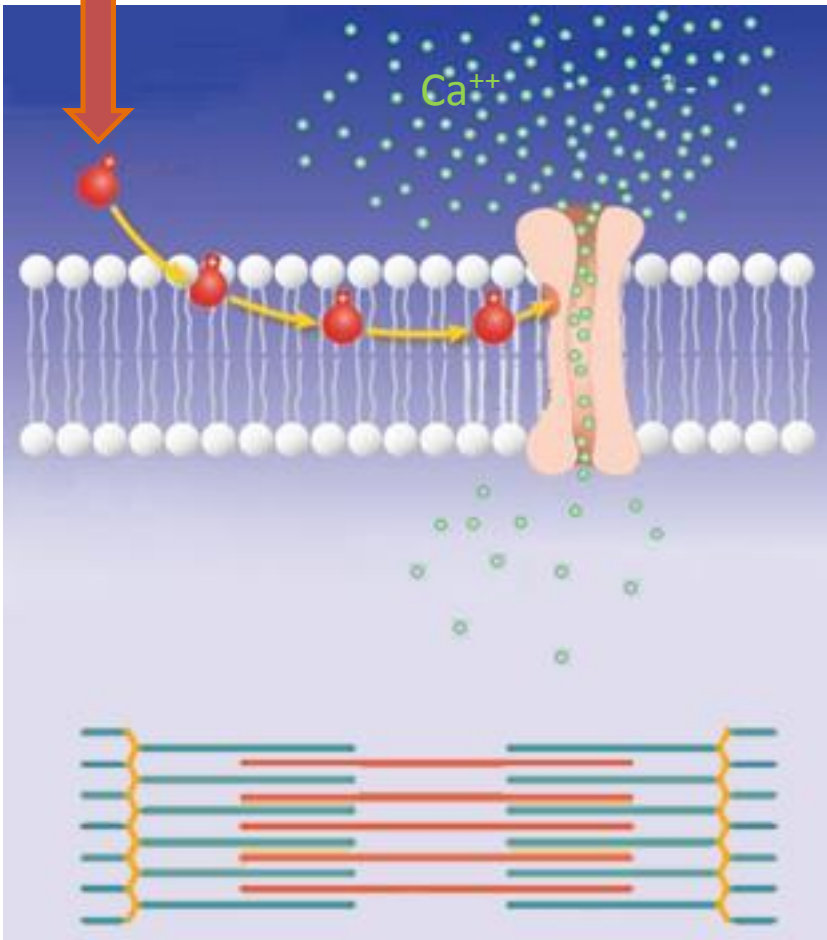
*L'olmésartan est le métabolite actif d'une prodrogue, l'olmésartan médoxomil.

Beaulieu T & Lambert C. 2010 - Précis de Pharmacologie, Presses Univ. Montréal

Inhibiteurs Calciques

Inhibiteurs calciques

Mécanisme d'action (1/2)



1 - Propriétés communes VASCULAIRES

Tous les antagonistes calciques , spécifiques ou non, bloquent l'entrée de calcium se fixant sur les canaux calciques des muscles lisses des vaisseaux

Provoquent une relaxation des muscles lisses

VD veineuse < **VD artérielle**

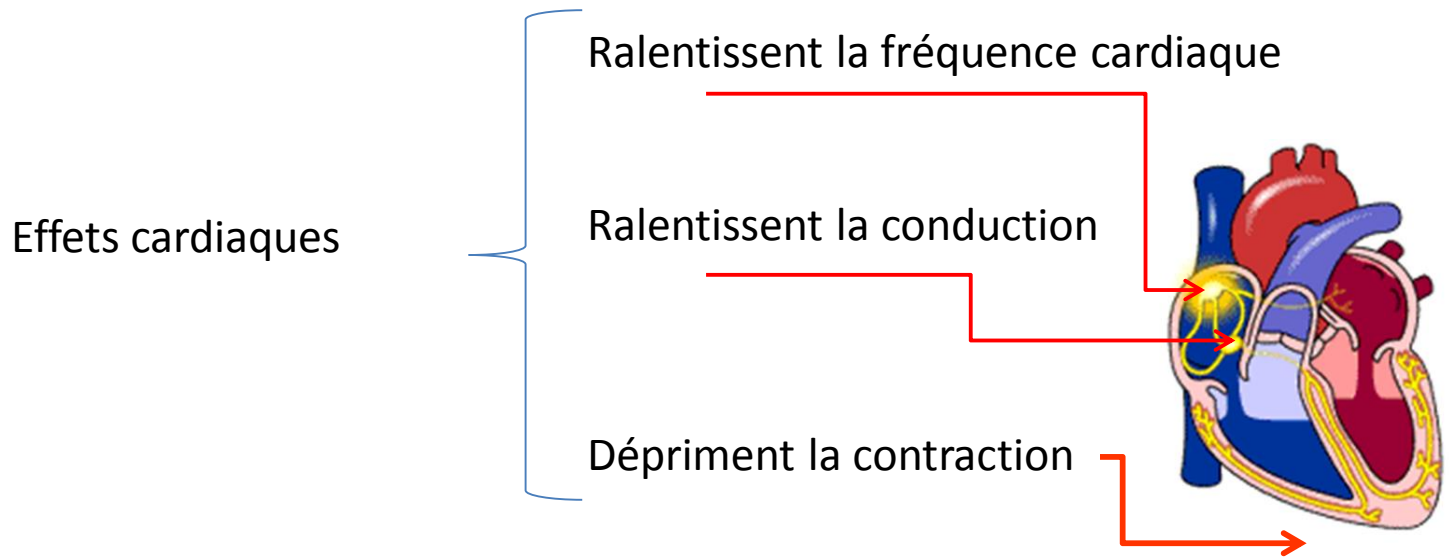
Intérêt clinique : HTA, Angor

Inhibiteurs calciques

Mécanisme d'action (2/2)

2 - Propriétés cardiaques de certains

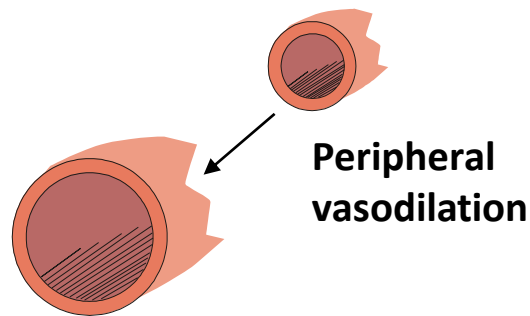
Les ICa^{++} non spécifiques bloquent l'entrée de calcium en se fixant à la fois sur les canaux calciques **cardiaques** et sur les canaux calciques **vasculaires**



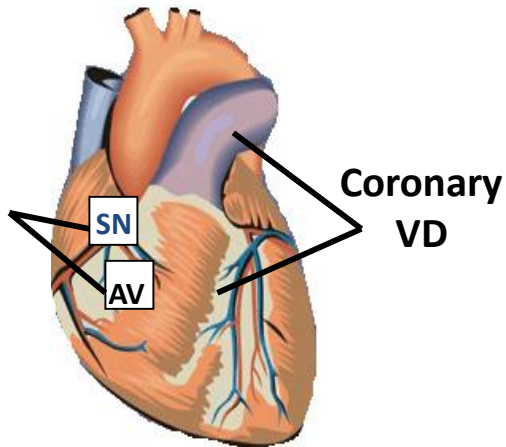
Intérêt clinique : Antiarythmique

Spécifiques vs. Non-Spécifiques

Dihydropyridines: Selective vasodilators

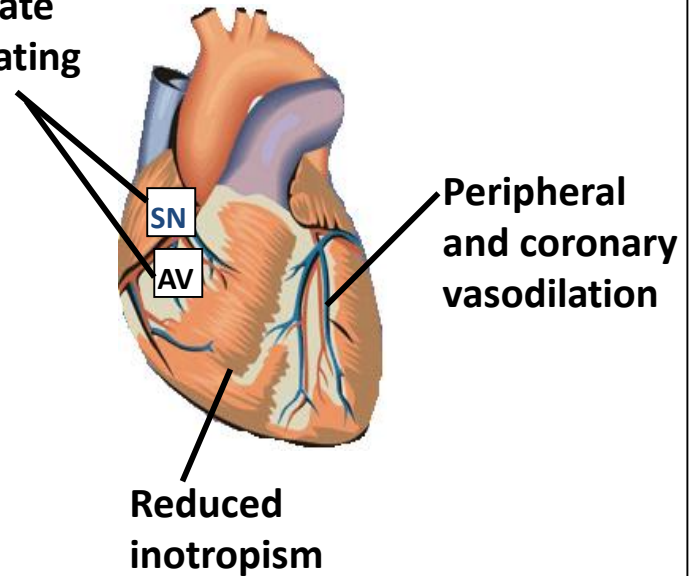


Potential reflex increase in HR, myocardial contractility and O₂ demand



Non -dihydropyridines: equipotent for cardiac tissue and vasculature

Heart rate moderating



Indications

- Hypertension artérielle (tous)
- Angor :
 - Non spécifiques : diltiazem, vérapamil
 - Spécifiques Vasculaires : dihydropyridines
- Antiarythmiques : diltiazem, vérapamil

Pharmacodynamie des Inhibiteurs Ca⁺⁺

Effect	Verapamil	Diltiazem	Nifedipine
Peripheral vasodilatation	↑	↑	↑↑
Coronary vasodilatation	↑↑	↑↑↑	↑↑↑
Preload	0	0	0/
Afterload	↓↓	↓↓	↓↓↓
Contractility	↓↓	0/↓	↑/↓ *
Heart rate	0/↓	↓	↑/0
AV conduction	↓↓	↓	0

Pharmacocinétique des ICA

Agent	Oral Absorption (%)	Bioavail-Ability (%)	Protein Bound (%)	Elimination Half-Life (h)
Verapamil	>90	10-35	83-92	2.8-6.3*
Diltiazem	>90	41-67	77-80	3.5-7
Nifedipine	>90	45-86	92-98	1.9-5.8
Nicardipine	100	35	>95	2-4
Isradipine	>90	15-24	>95	8-9
Felodipine	100	20	>99	11-16
Amlodipine	>90	64-90	97-99	30-50

Effets Indésirables des ICA

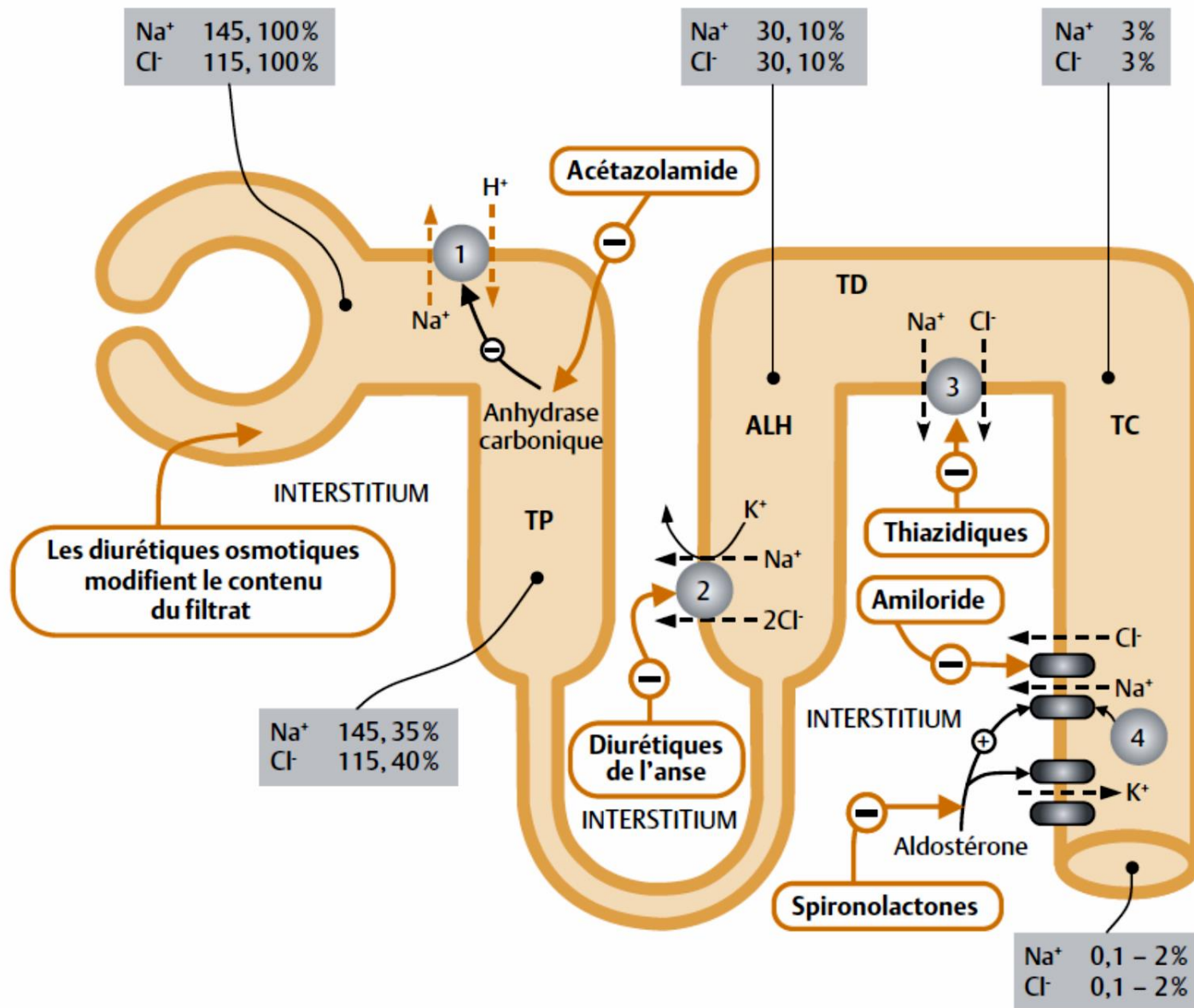
	Diltiazem	Verapamil	Dihydropyridines
Overall	0-3%	10-14%	9-39%
Hypotension	++	++	+++
Headaches	0	+	+++
Peripheral Edema	++	++	+++
Constipation	0	++	0
CHF (Worsen)	0	+	0
AV block	+	++	0
Caution w/beta blockers	+	++	0

Diurétiques

Classes de Diurétiques

Classes	Site d'action	Transporteur	Molécule
Diurétiques osmotiques	Tubule proximal Anse ascendante large de Henle		Mannitol Glycérine
Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique	Tubule proximal		Acétazolamide
Diurétiques de l'anse	Anse ascendante large de Henle	Na ⁺ -K ⁺ -2Cl ⁻	Acide éthacrynique Bumétanide Furosémide Torsémide
Diurétiques inhibant le cotransporteur Na⁺-Cl⁻	Tubule distal	Na ⁺ -Cl ⁻	Chlorthalidone Hydrochlorothiazide Indapamide Métolazone
Diurétiques épargneurs de potassium	Tubule collecteur		
• Inhibiteurs des canaux sodiques		Canaux sodiques	Amiloride Triamtérène
• Inhibiteurs de l'aldostérone		Récepteurs de l'aldostérone	Spirolactone Éplérénone

Beaulieu T & Lambert C. 2010 - Précis de Pharmacologie, Presses Univ. Montréal



Beaulieu T & Lambert C. 2010 - Précis de Pharmacologie, Presses Univ. Montréal

Effets Indésirables des Diurétiques

Complications	Classes de diurétiques impliquées
BALANCE ACIDO-BASIQUE	
Acidose métabolique	Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique
Alcalose métabolique	Diurétiques de l'anse et thiazidiques
ÉLECTROLYTIQUE	
Hypokaliémie	Diurétiques de l'anse et thiazidiques
Hyperkaliémie	Épargneurs de potassium
Hyponatrémie	Thiazidiques principalement
Hypernatrémie	Diurétiques osmotiques
Hypercalcémie	Thiazidiques
Hypomagnésémie	Diurétiques de l'anse et thiazidiques
HYPOVOLÉMIE	
Insuffisance rénale prérenale	Tous, selon la puissance et la dose
Hypotension artérielle	
Lithiase	Triamtérène
Ototoxicité	Diurétiques de l'anse (surtout acide éthacrynique)

Beaulieu T & Lambert C. 2010 - Précis de Pharmacologie, Presses Univ. Montréal

Antiarythmiques

<http://www.pharmacomedicale.org/medicaments/item/antiarythmiques-les-points-essentiels>

Généralités (1)

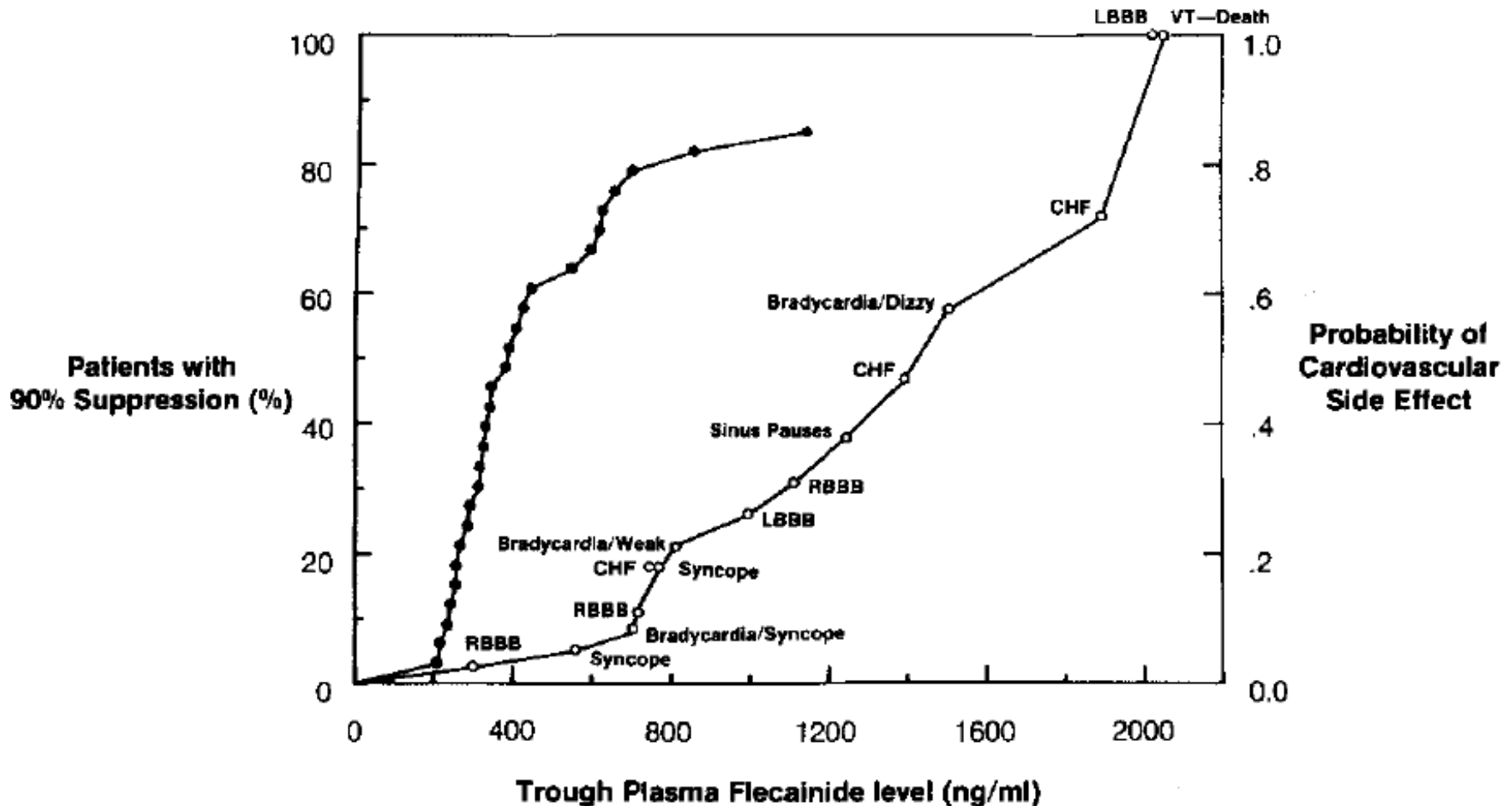
- **Les médicaments antiarythmiques sont destinés à réduire :**
 - la morbidité ++++
 - et la mortalité (en tous cas pas à l'augmenter !)
- **Associées aux troubles du rythme cardiaque :**
 - Ventriculaires
 - et Supraventriculaires de type tachyarythmies.
- **Leur utilisation est « délicate » et leurs effets indésirables nombreux.**

Généralités (2)

- **3 principales caractéristiques des AA :**
 - Index thérapeutique étroit pour la majorité des produits existant (effets indésirables parfois très dangereux ou mortels).
 - Hétérogénéité des différents produits et de leurs effets cellulaires et cliniques.
 - Grande variabilité des effets thérapeutiques et toxiques selon la nature de l'arythmie traitée et des pathologies cardiaques sous-jacentes.

Index Thérapeutique Étroit

Flécaïnide et Traitement des Arythmies Ventriculaires



Propriétés Électrophysiologiques

	Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV
Principal Mécanisme de l'Effet Cellulaire	Bloc de I_{Na} (canal sodique rapide)	Bloquants β_1 et β_2 adrénergiques	bloc de I_K , et/ou I_{K1} (canaux potassiques)	bloc de I_{Ca} (canal calcique lent)
Conséquences sur l'ECG	↑ QRS (Ic surtout) (± PR)	↑ PR, ↓ FC	↑ QTc (± ↓ FC)	↑ PR, ↓ FC
Profil des Effets Indésirables Cardiaques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arythmogénicité (différente des torsades de pointes) ▪ Inotropisme négatif ▪ Bloc de conduction Hisien ou Intraventriculaire (QRS large) ▪ Dysfonction sinusale ▪ ↑ les seuils de stimulation par les pacemakers 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bradycardie ▪ Blocs auriculo-ventriculaire ▪ Inotropisme négatif 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Torsades de Pointes 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bradycardie ▪ Bloc auriculo-ventriculaire ▪ Inotropisme négatif

Médicaments Antiarythmiques (Propriétés Électrophysiologiques)

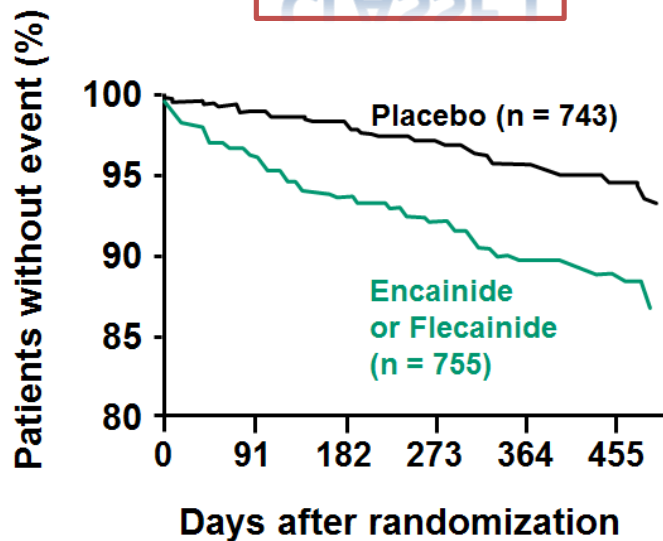
Médicament Dénomination Commune Internationale (DCI)	Propriété Électrophysiologique principale
Quinidine, Disopyramide	Classe Ia (et Classe III – TdP) (+ anticholinergiques cardiaques)
Mexilétine, Lidocaïne : peu utilisés	Classe Ib
Propafénone, Flécaïnide, (Cibenzoline)	Classe Ic
Béta-bloquants comme antiarythmiques	Classe II
Sotalol, Dofétilide, Ibutilide	Classe III (± β-bloquant pour sotalol)
Amiodarone, Dronédarone	Classe III mais multi-classe (Ib, II et IV)
Inhibiteurs Calciques comme antiarythmiques	Classe IV (vérapamil et diltiazem)

Médicaments Antiarythmiques (Utilisation Thérapeutique)

Médicaments (DCI)	Utilisations Thérapeutiques Principales
Quinidine, Disopyramide	Fibrillation Auriculaire, Autres TSV
Mexilétine, Lidocaïne	Peu utilisés - Milieu spécialisé
Propafénone, Flécaïnide	Fibrillation Auriculaire, Autres TSV
Béta-bloquants	Troubles du rythme ventriculaires, en particulier post IDM et I. Cardiaque Ralentissement FA constituée
Sotalol, (Dofétilide, Ibutilide IV)	FA, TSV, et Troubles du rythme ventriculaires (mais indications réduites)
Amiodarone	FA, flutter, Ralentissement FA constituée et Troubles du rythme Ventric
Dronédarone	Maintien du rythme sinusal après une cardioversion réussie chez les patients adultes cliniquement stables ayant une FA paroxystique ou persistante
Diltiazem, Vérapamil (digoxine aussi mais pas AAD)	Ralentissement FA constituée

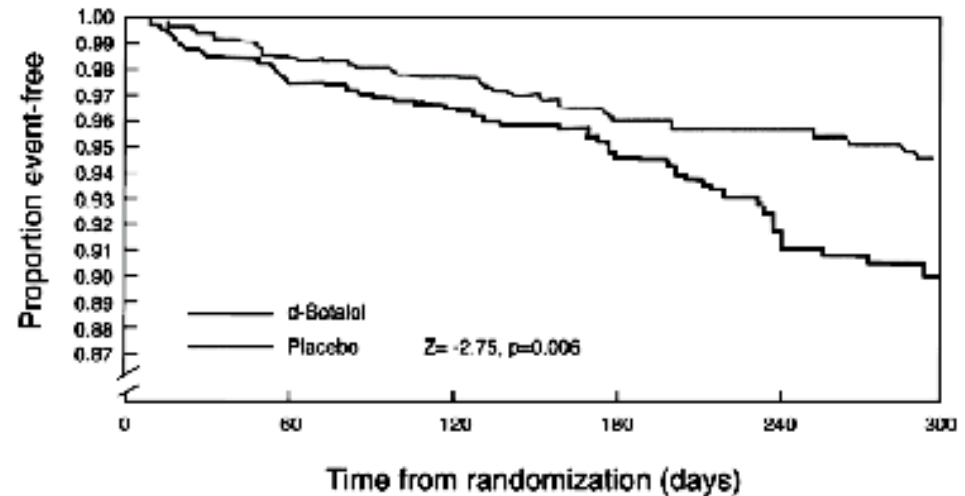
Ventriculaire = Tue

CLASSE I



Placebo	743	625	516	412	292	181
Active drug	755	619	507	392	286	186

CLASSE III



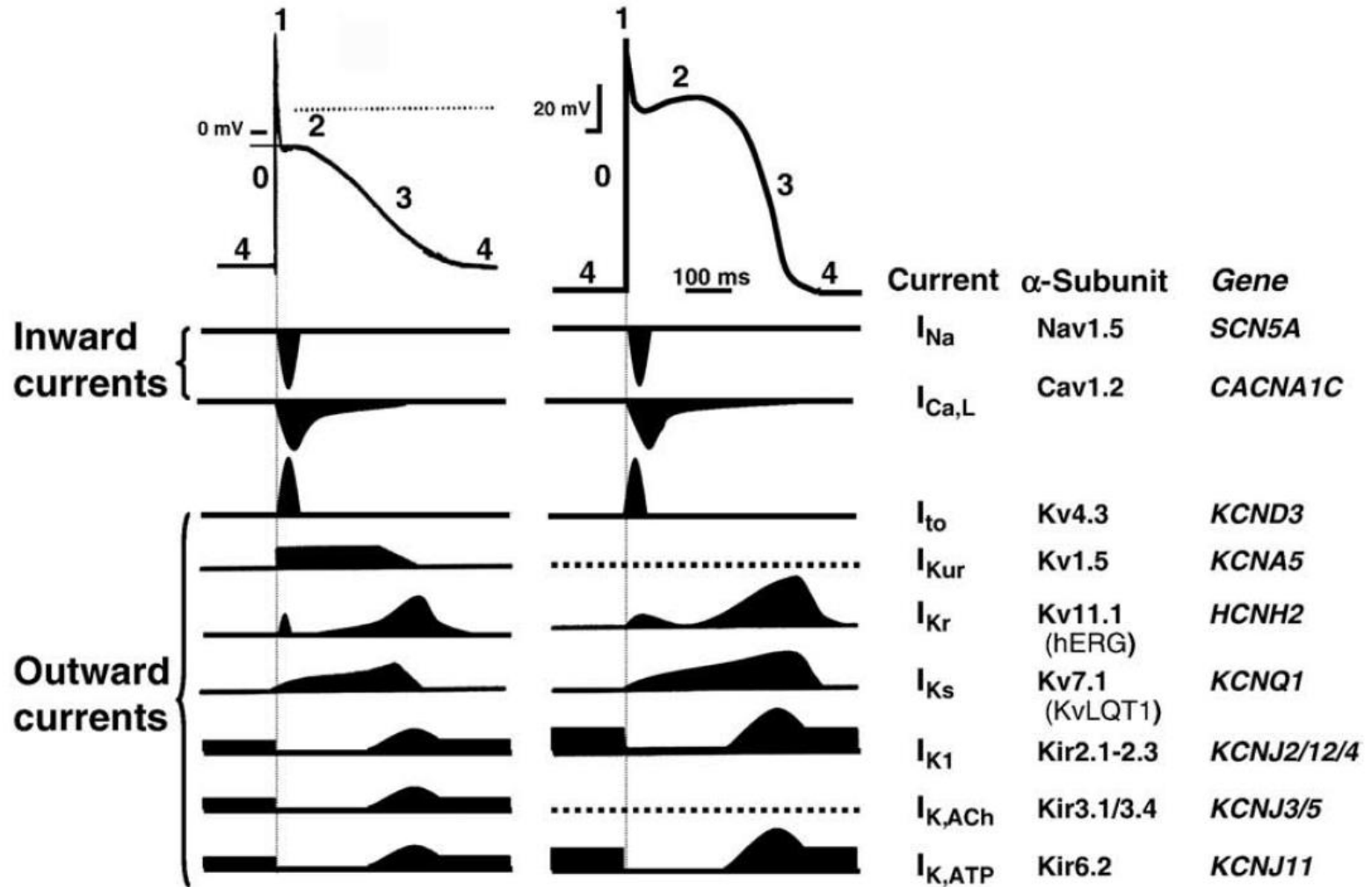
Patients at risk					
Placebo	1572	1170	874	551	330
d-Sotalol	1548	1150	844	544	323

CAST Investigators. N Engl J Med 1989;321:406-12

Waldo et al. Lancet 1996;348:7-12

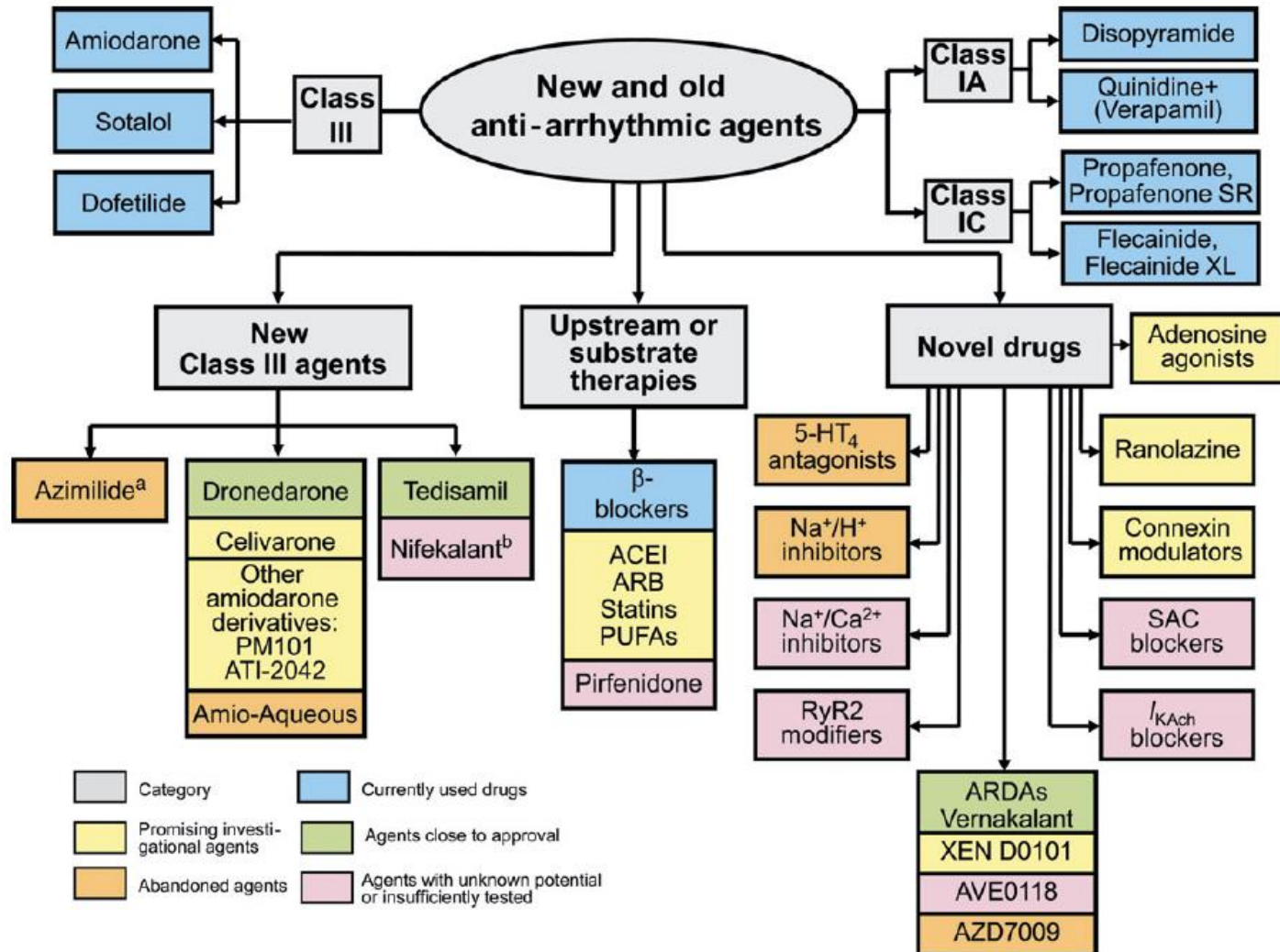
Atria

Ventricle



Ravens U. Pharmacol Ther. 2010;128:129-45

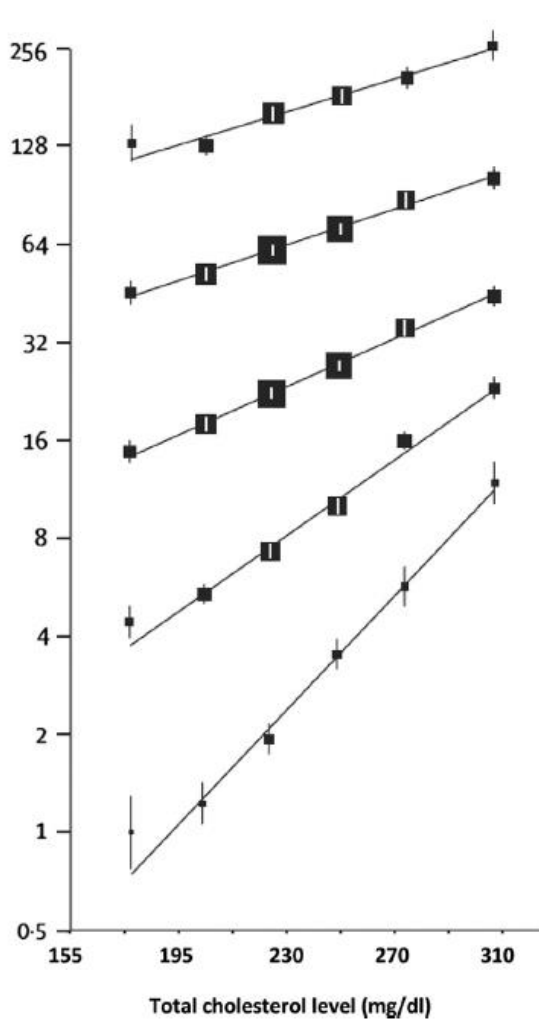
Antiarythmiques pour la FA



Savelieva I & Camm J. Europace 2008;10:647-65

Statines

Hypercholesterolémie – Prévention Primaire



Age at risk (years):

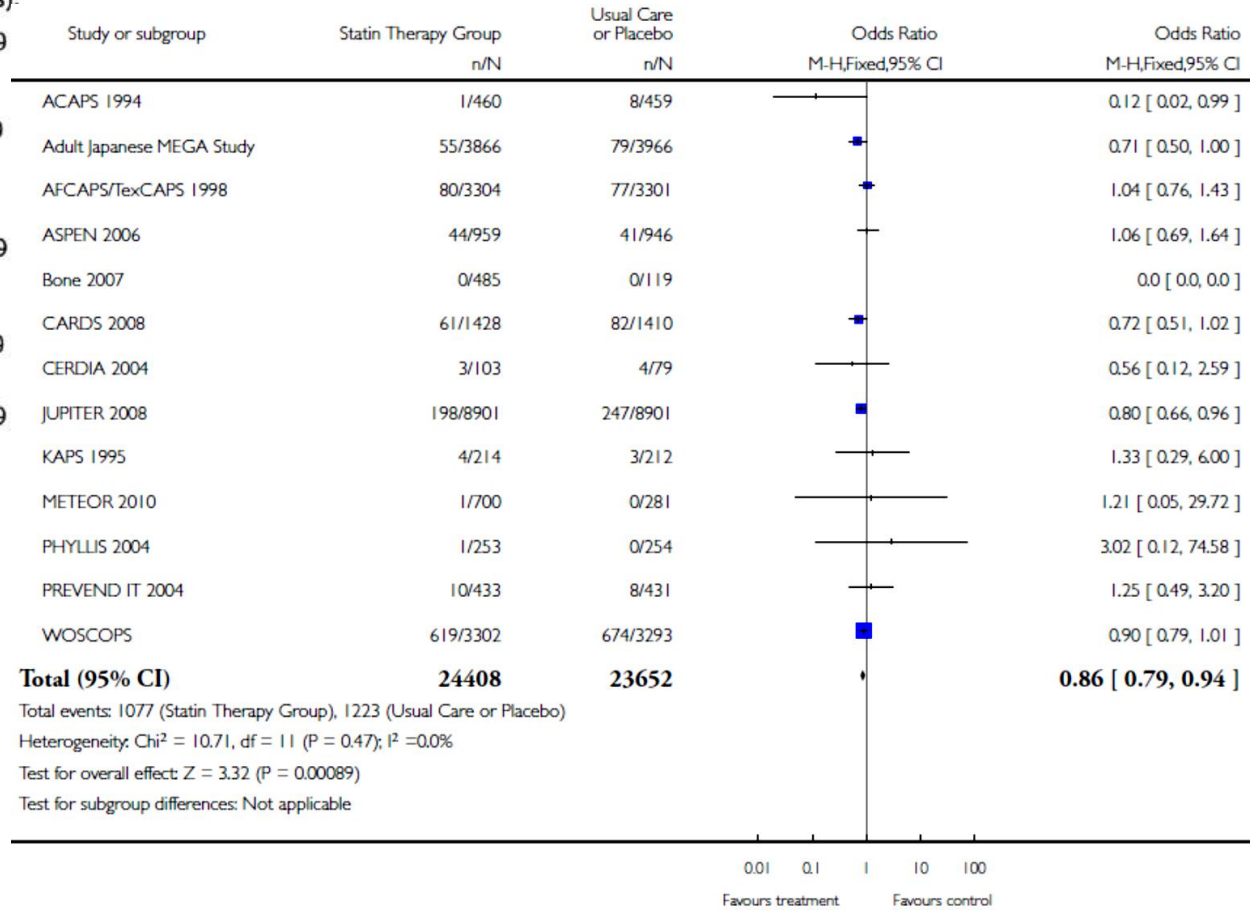
80-89

70-79

60-69

50-59

40-49



Huffman TF et al. Cochrane Database Syst Rev 2013
Jan 31;1:CD004816

Prospective Studies Collaboration.

Lancet 2007;370:1829-39

19/11/2014

C. Funck-Brentano - DESC PCET 2014

55

Caractéristiques des Statines

	<i>Simvastatin</i>	<i>Lovastatin</i>	<i>Atorvastatin</i>	<i>Fluvastatin</i>	<i>Cerivastatin</i>	<i>Pravastatin</i>	<i>Rosuvastatin</i>	<i>Pitavastatin</i>
Lactone prodrug	Yes	Yes	No	No	No	No	No	No
Lipophilicity of lactone or acid forms*	++++	++++	+++	+++	+++++	+	++	++++
Absorption (%)	60-85	30	30	98	>98	35	50	80
Bioavailability (%)	<5	5	12	30	60	18	20	60
Hepatic extraction (%)	≅80	≅70	70	≅70	?	45	63	?
Protein binding (%)	>95	>98	>98	>98	>99	50	90	96
Half-life (h)	2-5	2-5	7-20	1-3	1-3	1-3	20	10-13
Metabolism†	+++	+++	+++	+++	+++	+	+	++
Metabolizing CYP enzymes (of lactone or acid form)	3A4 2C8	3A4 2C8?	3A4 (2C8)	2C9	2C8 3A4	(3A4)	2C9 (2C19)	(2C9)
Substrate of OATP1B1‡	+	+	+	+	+	+	+	+
Substrate of BCRP‡	?	?	+	+	+	+	+	+
Substrate of MDR1‡	+, acid	+	+	?	+	+	-	+
Inhibitor of CYP3A4‡§	+	+	+	+	+	-	+	-
Inhibitor of CYP2C9‡	-	-	-	+	-	-	(+)	-
Inhibitor of MDR1‡§	+	+	+	-	+	-	-	+
Inhibitor of BCRP‡	+	?	+	+	+	-	+	+

A question mark indicates not known or uncertain, and parentheses indicate minor significance.

OATP, Organic anion transporting polypeptide; BCRP, breast cancer resistance protein; MDR, multidrug resistance protein (P-glycoprotein).

*Five plus signs indicate most lipophilic, and 1 plus sign indicates most hydrophilic.

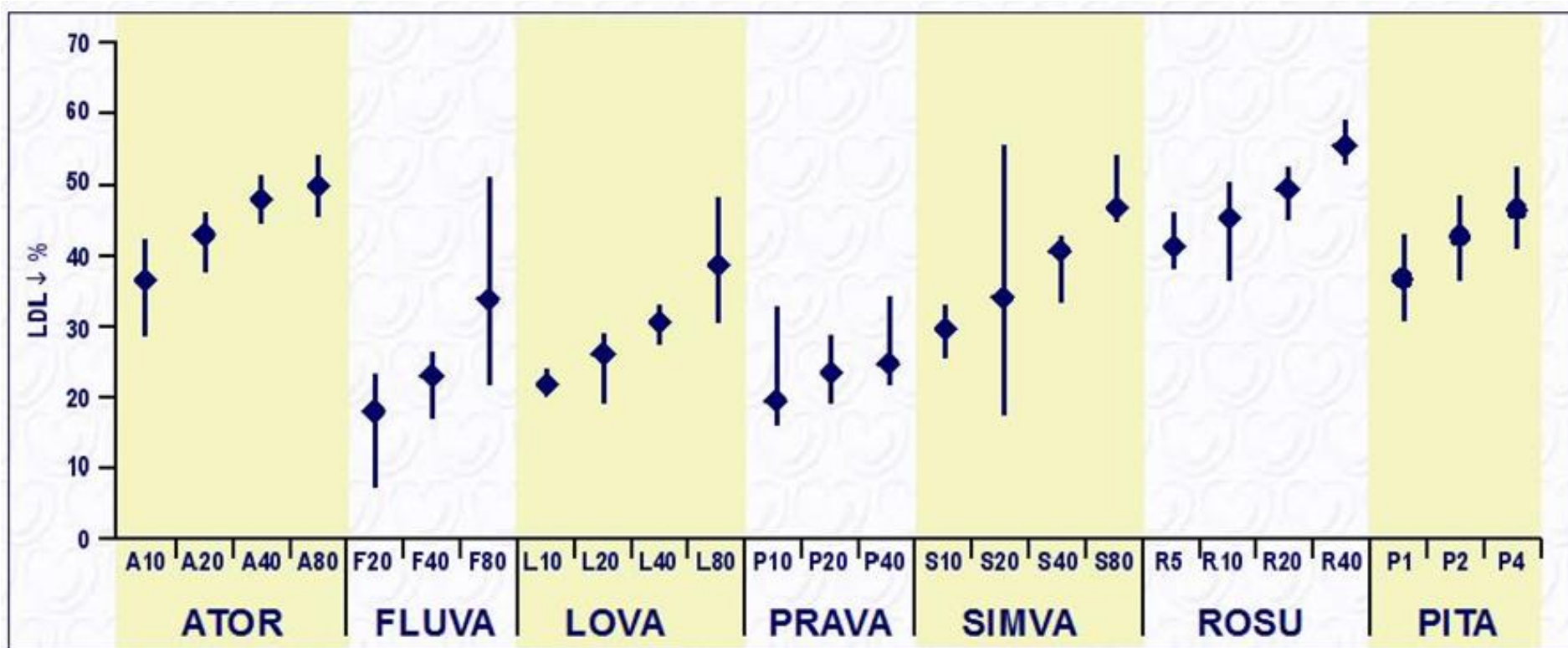
†Three plus signs indicate extensively metabolized, and 1 plus sign indicates limited metabolism, eliminated mainly unchanged.

‡A plus sign indicates yes, and a minus sign indicates no.

§The lactone forms of statins have much lower 50% inhibitory concentration or inhibition constant values than their acid forms.^{10,137}

Neuvonen PJ et al. Clin Pharmacol Ther 2006;80:565-81

Puissance des Statines



Weng TC, et al. *J Clin Pharm Ther* . 2010;35:139-151

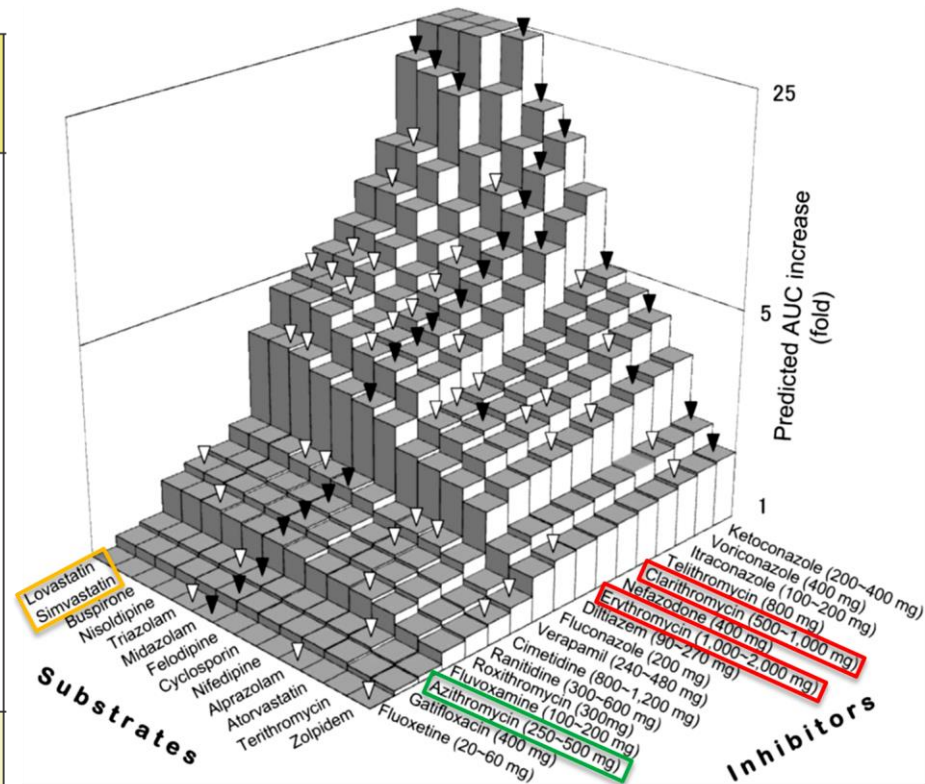
Mukhtar RY, et Al. *Int J Clin Pract* . 2005;59(2):239-252

ESC Guideline Dyslipidaemia, 2011

<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-dyslipidemias-addenda.pdf>

Statines et Interactions Médicamenteuses

CYP substrates	Inhibitors	Inducers
CYP3A4 Atorvastatin, lovastatin, simvastatin	Ketoconazole, itraconazole, fluconazole, erythromycin, clarithromycin, tricyclic antidepressants, nefazodone, venlafaxine, fluvoxamine, fluoxetine, sertraline, cyclosporin A, tacrolimus, mibefradil, amiodarone, danazol, diltiazem, verapamil, protease inhibitors, midazolam, corticosteroids, grapefruit juice, tamoxifen	Phenytoin, phenobarbital, barbiturates, rifampin, dexamethasone, cyclophosphamide, carbamazepine, omeprazole, St John's Wort
CYP2C9 Fluvastatin, rosuvastatin, pitavastatin	Ketoconazole, fluconazole, amiodarone, sulfaphenazole, oxandrolone, dronedarone, warfarin	Rifampicin, phenobarbital, phenytoin



Hisaka A, et al. Drug Metab Pharmacokin 2010;25:48-61
https://www.jstage.jst.go.jp/article/dmpk/25/1/25_1_48/_pdf

ESC Guideline Dyslipidaemia, 2011

Cardiotoxicité : quels types ?

- Rythmologiques :
 - Fonction sinusale et troubles de conduction
 - Tachycardies ventriculaires et Torsades de Pointes
- Métabolique, vasculaire et inflammation :
 - Anti-TNF
 - AINS ...
- Musculaire - Insuffisance cardiaque : anthracyclines, inhibiteurs tyrosine kinase
- Fibrose valvulaires : agonistes 5HT_{2B}

CHF的病理生理过程及可能治疗的环节

