

UE 2.11 S3

Pharmacologie et thérapeutiques

01) Anti-hypertenseurs

02) Médicaments de la sphère cardiaque

03) Médicaments antithrombotiques et Anticoagulants

Dr Rachid Oubaassine
Pharmacien

02) Médicaments de la sphère cardiaque



LES ANTIARYTHMIQUES

LES CARDIOTONIQUES

Les ANTI-ANGOREUX



LES ANTIARYTHMIQUES



Médicaments Anti-arythmiques

- Arythmies de pronostic variable :
 - causes de mort subite ou bénins (ex. palpitations)
- Médicaments anti-arythmiques nombreux
 - **Objectifs :**
 - **prévenir une récurrence d'un trouble grave, empêcher la dégradation d'un trouble bénin en trouble grave, traiter un symptôme**
 - **sont « pro-arythmogènes » et peuvent provoquer par eux-mêmes un trouble du rythme**
 - **toujours évaluer le rapport bénéfice / risque**



Médicaments Anti-arythmiques

- La classification la plus utilisée est celle de Vaughan-Williams qui individualise 4 groupes d'anti-arythmiques en fonction de leur mode d'action :
 - Effet stabilisant de membrane
 - Effet bêta-bloquant
 - Effet inhibiteur calcique
 - Allongement de la phase de repolarisation
- **Indications**
 - Les indications dépendent de l'étage et du mécanisme de l'arythmie.
- **Surveillance**
 - La méthode de choix pour surveiller un traitement anti-arythmique bien toléré est l'ECG enregistré sur 24 heures ou Holter.



Médicaments Anti-arythmiques

- Pas d'anti-arythmique « mineur » dénué de risques aux doses thérapeutiques.
- **L'index thérapeutique** étroit avec effets indésirables potentiellement graves et, pour certains, mortels (d'autant + si le myocarde est atteint et le sujet âgé).
- Hétérogénéité des produits, de leurs propriétés pharmacokinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD) ; des effets cellulaires et cliniques.
- Grande variabilité des effets thérapeutiques et indésirables selon la nature de l'arythmie traitée et les pathologies cardiaques sous-jacentes.



Médicaments Anti-arythmiques

- **Utilisés pour traiter les troubles du rythme cardiaque (arythmies), avec plusieurs objectifs :**
 - Arrêter l'arythmie en cours ou Prévenir la récurrence
 - Ralentir la Fc durant arythmie et ainsi la rendre plus supportable
 - Réduction des risques de la pathologie qui a causé l'arythmie
- **Actions**
 - sur la transmission de l'influx électrique entre les cellules cardiaques, en modifiant les transports des ions (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) de part et d'autre de la membrane de la cellule,
 - sur la fréquence cardiaque (notamment par l'intermédiaire du système nerveux autonome : tonus sympathique).



Les différents types d'arythmies

■ Extrasystoles

- Elles correspondent à un (ou plusieurs) battements surnuméraires(s) sur un fond continu.
- Peuvent être **supra-ventriculaires** ou **ventriculaires**.

■ Tachycardies

- C'est quand la fréquence cardiaque est supérieure à 100/mn.
- Peuvent être **Atriale** ou **Ventriculaires**.
- Dangereuses car elles peuvent entraîner des torsades de pointe.
- Peuvent entraîner des syncopes brutales et des morts subites.
- Elles sont bien tolérées la plupart du temps.

■ Fibrillations

- Activité électrique très rapide sans régularité au niveau du rythme
- Désorganisation complète de l'activité électrique cardiaque. Il y a alors une irrégularité du pouls.
- Peuvent être **atriales**, **flutter auriculaire** ou **ventriculaires** (ce sont les plus graves car elles sont mortelles si elles ne sont pas traitées par chocs électriques avec un défibrillateur).



Quelques Définitions

- **Bathmotrope** : qui concerne l'*excitabilité* de la fibre musculaire (positif: qui augmente l'excitabilité, négatif: qui la diminue)
- **Inotrope** : relatif à *contractilité* de la fibre musculaire
- **Dromotrope** : relatif à *conductibilité* de la fibre
- **Chronotrope** : relatif à *fréquence* du rythme cardiaque
- **Tonotrope** : relatif au tonus
- **rythme sinusal** : rythme normal du cœur qui correspond à une activation physiologique des oreillettes puis des ventricules à partir du nœud sinusal. Ce rythme est caractérisé par un rythme cardiaque régulier, normalement compris entre 60 et 80/minute chez l'adulte au repos.



Quelques Définitions

- **Holter** : enregistrement continu ambulatoire de l'ECG sur bande magnétique. Utilisé pour dépister les troubles du rythme et les anomalies d'origine coronarienne
- **Arythmie** : rythme cardiaque irrégulier, troubles du rythme
- **Tachyarythmie** : rythme cardiaque rapide et irrégulier
- **Bradyarythmie** : rythme cardiaque lent et irrégulier
- **Tachycardie** : augmentation du rythme cardiaque (rythme cardiaque rapide $> 100/\text{min}$)
- **Bradycardie** : diminution du rythme cardiaque (rythme cardiaque lent $< 60/\text{min}$)
- **Extrasystole** : excitation atriale ou ventriculaire prématurée



Quelques Définitions

- **Fibrillation auriculaire** : désynchronisation totale entre les cellules, que ce soit à l'étage atrial ou ventriculaire \Rightarrow chaque cellule est activée pour son propre compte. Elle peut être soit primaire, c'est-à-dire non précédée d'un trouble du rythme, soit secondaire par transformation d'une tachycardie.
- **Torsades de pointe** : trouble du rythme cardiaque ventriculaire souvent spontanément résolutif mais récidivant, et dont la gravité réside dans sa capacité à se transformer en fibrillation ventriculaire, amenant alors à une mort subite par arrêt cardiocirculatoire. Tracé de l'ECG à aspect torsadé; accès bref (quelques secondes).



Quelques Définitions

- **Bloc auriculo-ventriculaire** : trouble du rythme cardiaque caractérisé par le ralentissement ou l'arrêt de la conduction de l'onde d'excitation entre les oreillettes et les ventricules
- **Bloc de branche** : aspect de l'ECG dû à la lésion des 2 branches du faisceau de His qui empêche l'excitation motrice d'atteindre normalement le ventricule intéressé: elle ne parviendra que plus tard à l'autre ventricule.
- **Flutter** : trouble du rythme cardiaque caractérisé par une suite de contractions se succédant régulièrement et rapidement sans aucune pause. *Flutter auriculaire* : oreillettes battent à 300/min, avec rythme ventriculaire rapide et régulier à 150. *Flutter ventriculaire*: succession de 200 contractions ventriculaires /min.



Quand prescrire ?

- Trouble du rythme doit être prouvé (ECG, Holter)
- Risque lié au trouble > risque des traitements envisagés
- Mise en route du traitement (ttt):
 - après avoir suspendu les ttt arhythmogènes : antiarythmique, sympathomimétique, antidépresseurs tricycliques...
 - après avoir traité les facteurs favorisant les arythmies: hypokaliémie, hypomagnésémie, insuffisance cardiaque, ischémie myocardique...
 - après avoir cherché une cardiopathie sous-jacente
 - en cas d'insuffisance cardiaque, d'altération de la fonction ventriculaire gauche ou troubles de conduction : peser davantage les indications, initialiser le ttt par un praticien expérimenté, à posologie réduite, accroître surveillance



Comment prescrire ?

- **Monothérapie** de règle, **bithérapie** après avis d'un spécialiste. En principe: pas d'association dans la même classe, ni IA avec IC.
- **Adapter la posologie** selon ECG et enregistrement Holter et selon interactions médicamenteuses;
- **Injection IV** : risque de surdosage ⇒ perfusion sous contrôle ECG en milieu hospitalier;
- Risque d'**interactions**, en particulier si polymédication
 - quinidine, verapamil, diltiazem, amiodarone, propafénone peuvent ⇒ augmentation taux plasmatiques de digoxine
 - diurétiques hypokaliémiants favorisent arythmies
 - amiodarone, propafénone ⇒ augmenter l'effet des AVK



Classification selon Vaughan-Williams

- Classification sur des données d'électrophysiologie cellulaire, utilisée, mais peu d'intérêt en clinique
- **Classe I** : Stabilisateurs de membrane – bloqueurs des canaux Na
 - classe I_A - Allongent le potentiel d'action
 - hydroquinidine SERECOR, disopyramide ISORYTHM RYTHMODAN
 - classe I_B - Raccourcissent le potentiel d'action
 - lidocaïne XYLOCARD, phénytoïne DILANTIN
 - classe I_C - Ne modifient pas le potentiel d'action
 - flécaïnide FLECAINE, propafénone RYTHMOL, aprindine FIBORAN, cibenzoline CIPRALAN EXACOR



Classification selon Vaughan-Williams

- Classe II :
 - bêta-bloquants
- Classe III: Antifibrillatoires, inhibiteurs potassiques, prolongent le potentiel d'action
 - amiodarone CORDARONE,
 - dronedarone MULTAQ,
 - sotalol SOTALEX,
 - brétylium BRETYLATE
 - ibutilide CORVERT
- Classe IV: Inhibiteurs calciques
 - vérapamil ISOPTINE,
 - diltiazem TILDIEM,
 - bépridil UNICORDIUM.



Classe I

- Diminuent la vitesse d'entrée du sodium au cours de la première phase du potentiel d'action, → modifient la forme du PA et ralentissent la propagation de l'influx
- Inconvénients de la classe I :
 - effets **arythmogènes** peuvent provoquer des troubles du rythme différent de celui traité ou aggraver le trouble du rythme préexistant
 - effet **inotrope négatif** (I_A et I_C) peut aggraver insuffisance cardiaque



Classe IA

- antiarythmiques efficaces, durée intermédiaire :
allongent le potentiel d'action et l'intervalle QT \Rightarrow
torsades de pointe
- Indications I_A et I_C :
 - traitement et prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaires
 - prévention des tachycardies supraventriculaires



Classe IA

- Molécules et spécialités
 - Hydroquinidine SERECOR LP 300 mg: 2 à 4 gél/j en 2xj
 - Disopyramide RYTHMODAN ISORYTHM gél ou cp
 - voie orale: gél ou cp
 - libération immédiate: 100 mg : 4 à 6/j en 3-4 prises
 - libération prolongée: LP 125 et 250 mg : 1 à 2 /j
 - voie inj : ampoule IV à 50 mg
 - réservée à l 'usage hospitalier en service de soins intensifs cardiologiques



Classe IA

■ Effets indésirables

- accidents cardiaques graves: allongent l'intervalle QT (fonction de la dose, susceptibilité individuelle et kaliémie) ⇒ torsades de pointe, bradycardie, arrêt ⇒ **contrôler la kaliémie, ECG**
- SERECOR (13% des cas): digestifs (D, N, V), hypersensibilité (fièvre, chute tensionnelle), thrombopénie ⇒ numération-formule sanguine, surdosage ⇒ troubles neurosensoriels (visuels, auditifs) ⇒ ↓ posologie, photosensibilisation
- RYTHMODAN: atropiniques (glaucome (CI), rétention urinaire (CI), bouche sèche), hypoglycémie (sujets âgés ou malnutris, les diabétiques traités et en cas d'insuffisance rénale → surveillance)

■ Éviter association à

- digoxine, **autres médicaments torsadogènes (CI), hypokaliémiants**



Classe IB

- diminuent la durée du potentiel d'action, peu ou pas d'effet sur QT
- **Phénytoïne DILANTIN** (peu utilisée)
 - Solution injectable 250 mg flacon de 5 ml
 - Indication en Cardiologie : Troubles du rythme ventriculaire lors d'une intoxication digitalique. Voie intraveineuse lente
 - Surveillance ECG fortement conseillée, surtout chez les personnes âgées ou à risque. On cherchera à identifier tout signe de détresse respiratoire.
 - Surtout en Neurologie : mal épileptique



Classe IB

- Lidocaine la plus utilisée : référence pour tt des arythmies ventriculaires de la phase aiguë de l'IDM
- **Lidocaine XYLOCARD** 100mg/5ml seringue IV, 1g/20ml perfusion flacon de solution à diluer dans une solution isotonique
 - Anesthésique local (XYLOCAINE) utilisé par voie IV comme antiarythmique, réservé hôpital, sous ACG
 - inj IV : bolus puis perfusion



Classe IC

- Mécanisme d'action
 - augmentent la durée du PA sans allonger QT
 - CI à classe I_C : bloc du 2ème et 3ème degré et insuffisance cardiaque
 - Posologies faibles au début, sous contrôle ECG
- Interactions médicamenteuses :
 - Associations CI : médicaments torsadogènes,
 - Associations déconseillées : hypokaliémiants, antiarythmiques



Classe IC

- Molécules et spécialités
 - Propafénone RYTHMOL cp 300 mg : 2-3/j en 2 prises
 - Flécainide FLECAINE 100 mg ou générique (2x/j), LP 50-100-150-200 mg (1x/j), solution perf IV 150 mg ampoule 15 ml
 - Traitement et prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaire documentés.
 - Prévention des récurrences des tachycardies supraventriculaires
 - Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables
 - Cibenzoline CIPRALAN EXACOR cp 130 mg, inj 100mg/10ml: I_C, mais aussi III et IV
 - Prévention des récurrences des tachycardies ventriculaires et supraventriculaires



Classe IC

- Effets indésirables
 - **Cardiaques**
 - bradycardie, insuffisance cardiaque
 - effet proarythmogène imposant arrêt ttt: extrasystoles V, tachycardies ou fibrillation ventriculaire,
 - **Extracardiaques:** gastralgies, N, V, D,
 - cibenzoline: cas d'hypoglycémie surtout si surdosage
 - flécaïnide:
 - troubles neurosensoriels à fortes doses (vertiges, troubles vision, somnolence)
 - alopécie, pneumopathies interstitielles imposant arrêt immédiat et définitif
 - propafénone: dysgueusie (altération du goût), vertiges (10-15%), visuels, allergies



Classe III

Amiodarone CORDARONE

- Classe III, allongent de manière homogène le PA et QT,
- Spécialités
 - voie orale : cp 200 mg ou génériques
 - voie injectable : solution perf IV 150 mg/ampoule 3ml
- Élimination se poursuivant pendant 7 mois, effet rémanent pendant 10 à 30 j, $T_{1/2} = 10-50j$
- Propriétés
 - anti-angineuse: traitement de fond de l'angor avec troubles du rythme ou insuffisance cardiaque
 - anti-arythmique: traitement et prévention des arythmies, tachycardies
 - IV : perfusion par voie veineuse centrale, urgence, moyens de réanimation cardio, monitoring permanent



Classe III

Amiodarone, CORDARONE

- Effets indésirables
 - **dépôts cornéens** réversibles à l'arrêt ⇒ surv. Oculaire
 - coloration de peau, régressant lentement à l'arrêt
 - **photosensibilisation** ⇒ éviter le soleil
 - **dysthyroïdie**: hypo(⇒ ttt) voire hyperthyroïdie(⇒ arrêt, CI)
 - accidents **hépatiques** réversibles: rares hépatites, ↑ transa
 - fibroses pulmonaire, parfois fatales
 - **allongement QT**, bradycardie (CI), troubles de conduction (CI) ou aggravation troubles du rythme ⇒ arrêt, surv. ECG
- Associations médicamenteuses à éviter
 - torsadogènes (CI), hypokaliémiants (laxatifs, corticoïdes, diurétiques, réglisse) ⇒ torsades de pointe
 - digitaliques, bêta-bloquants ⇒ bradycardie excessive



Classe III

Dronedarone, MULTAQ

- Analogue de l'amiodarone mais non iode (donc moins de risque de dysthyroïdie),
- Demi-vie courte (25-30h) : pourrait éviter neuropathie et fibrose due à l'accumulation tissulaire (amiodarone 20- 100 j)
- La dronédarone est un inhibiteur multicanal inhibant :
 - les courants K^+ (Classe III),
 - Na^+ (Classe Ib)
 - et Ca^{2+} (Classe IV).
 - C'est un antagoniste adrénergique non-compétitif (Classe II).
- **Indication** : Fibrillation auriculaire
- **Posologie** : 400 mg 2x/jours



Classe III

Sotalol SOTALEX

- cp 80-160 mg, inj IV 20mg/2ml
- Bêta-bloquant avec effet antiarythmique particulier « amiodarone-like », classe III
- Indications
 - Inj : Troubles du rythme ventriculaire graves, notamment tachycardies ventriculaires. Stimulation ventriculaire.
 - Oral : Prévention des récives des tachycardies ventriculaires et supraventriculaires



Classe autres : Adénosine

- **Spécialités :**

- Adénosine KRENOSIN IV 6mg/2ml
- Adénosine triphosphate STRIADYNE IV 20mg/2ml

- **Indication :** traitement et aide au diagnostic des tachycardies

- Action en 10-20 sec pendant 10 sec

- Administration sous ECG et moyens de réanimation cardio

- **Effets indésirables**

- KRENOSIN : fréquents (40-80%) : troubles du rythme, de la conduction (extrasystole, BAV), bronchospasme
- STRIADYNE : pause sinusale jusqu'à 10 sec et/ou BAV

Classification de Vaughan-Williams des antiarythmiques

Classe	Médicaments
Classe 1-a	Procaïnamide (Pronestyl®) Quinidine Disopyramide (Rythmodan®)
Classe 1-b	Lidocaïne (Xylocaine®) Phénytoïne (Dilantin ^{MC}) Mexilétine (Mexitil®) Tocainide (Tonocard®)
Classe 1-c	Flécaïnide (Tambacor ^{MC}) Propafénone (Rythmol®)
Classe 2	Propranolol (Indéral®) Métoprolol (Lopresor®) Esmolol (Brevibloc®)
Classe 3	Brétylium Amiodarone (Cordarone®) Ibutilide (Corvert®) Sotalol (Sotacor®)
Classe 4	Vérapamil (Isoptin®) Diltiazem (Cardizem®)
Non classés	Digoxine (Lanoxin®) Adénosine (Adenocard®) Magnésium

CLASSE	MÉCANISMES D'ACTION	MÉDICAMENTS
<p><u>CLASSE I</u></p> <p>Bloquants des canaux sodiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bloquer l'entrée rapide de sodium ▪ Agir sur la phase « 0 » du potentiel d'action ▪ Ralentir la dépolarisation et l'amplitude du potentiel d'action dans les cellules à conduction rapide : <ul style="list-style-type: none"> ▪ oreillettes, His-Purkinje et muscle ventriculaire ▪ Élever le seuil d'excitabilité 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Procainamide ▪ Flécaïnide
<p><u>CLASSE II</u></p> <p>Bloquants des récepteurs Bêta-adrénergiques ou Bêta-bloquants</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effet sympatholytique ▪ Allonger : <ul style="list-style-type: none"> ▪ la phase « 4 » du potentiel d'action ▪ la période réfractaire du nœud AV ▪ Ralentir : <ul style="list-style-type: none"> ▪ la fréquence sinusale ▪ la conduction AV 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Acébutolol ▪ Aténolol ▪ Bisoprolol ▪ Métoprolol
<p><u>CLASSE III</u></p> <p>Bloquants potassiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bloquer le courant potassique ▪ Agir sur la phase « 3 » du potentiel d'action ▪ Prolonger la repolarisation ▪ Effet pro-arythmique possible 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Amiodarone ▪ Sotalol
<p><u>CASSE IV</u></p> <p>Bloquants des canaux calciques</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bloquer l'entrée du calcium ▪ Agir sur la phase « 2 » du potentiel d'action principalement au nœud sinusal et au nœud AV ▪ Diminuer la vitesse de conduction dans le nœud AV ▪ Ralentir la fréquence cardiaque 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diltiazem ▪ Vérapamil



Surveillance d'un traitement

- Ne pas administrer simultanément 2 anti-arythmiques de la même classe
 - Fortement déconseillée
- Ne pas administrer simultanément deux anti-arythmiques donnant des torsades de pointe
 - Contre indiqué
- Réduire les posologies chez l'insuffisant rénal (Quinidine) et chez l'insuffisant hépatique ou cardiaque (lidocaïne, Vérapamil)
- Si bloc auriculo-ventriculaire, arrêter immédiatement le traitement



Surveillance d'un traitement

- Surveillance du rythme cardiaque
 - Surveillance du pouls, de la pression artérielle
- Surveillance ophtalmique
 - Le dysopyramide peut entraîner un risque d'hypertension oculaire en cas de Glaucome.
 - Risque de survenue de dépôts Cornéens avec l'Amiodarone
- Surveillance régulière du taux sanguins des hormones thyroïdiennes sous Amiodarone
- Faire pratiquer une fois par an une radiographie thoracique sous Amiodarone
 - Risque de survenue de pneumopathie



Surveillance d'un traitement

- Eviter les boissons excitantes qui accélèrent le rythme cardiaque et favorisent les palpitations
 - Café, Thé
- Eviter le tabac
 - Il est recommandé fermement d'arrêter de fumer
- Eviter de s'exposer au soleil sous Amiodarone
 - Ce médicament rend la peau plus sensible au coup de soleil



LES CARDIOTONIQUES



L'insuffisance cardiaque :

Definitons

- **Incapacité** du cœur à assurer, dans des conditions normales, un **débit sanguin nécessaire aux besoins** métaboliques et fonctionnels des différents organes.
- Société Européenne de Cardiologie (ESC) propose une définition reposant sur l'association de trois critères :
 - Signes cliniques d'IC (dyspnée, asthénie, rétention hydrosodée conduisant à la congestion pulmonaire et / ou aux oedèmes périphériques)
 - Mise en évidence objective (par échographie de préférence) d'une dysfonction cardiaque (systolique et/ou diastolique) au repos
 - En cas de doute, réponse favorable au traitement (amélioration rapide des symptômes sous diurétiques).



L'insuffisance cardiaque

- Le cœur ne pompe pas suffisamment bien le sang.
- La circulation sanguine se fait mal → l'ensemble du corps ne reçoit pas assez d'oxygène et d'éléments nutritifs pour lui permettre de fonctionner normalement.
- Le rein fonctionne au ralenti et n'arrive pas à éliminer correctement les déchets → rétention de liquide (généralement dans les jambes et l'abdomen) et une congestion dans les poumons.



L'insuffisance cardiaque

- Les symptômes causés par l'accumulation de liquides :
 - Le souffle court
 - La toux / la respiration sifflante
 - Le gain de poids
 - Le gonflement des chevilles, pieds, jambes, l'abdomen, et les veines du cou
- Les symptômes liés à une baisse d'apport sanguin aux corps :
 - Fatigue/lassitude
 - Vertige
 - Rythme cardiaque rapide
- Les autres symptômes d'IC :
 - Des troubles digestifs : anorexie (perte d'appétit), nausées
 - Besoin d'uriner la nuit
- En plus des symptômes physiques de l'IC, certaines personnes :
 - symptômes d'ordre émotionnel: la dépression et l'anxiété

Les signes cliniques de l'insuffisance cardiaque

Les symptômes associent les signes respiratoires de l'insuffisance ventriculaire gauche à la surcharge veineuse de l'insuffisance ventriculaire droite

Signes cliniques à surveiller chez le patient insuffisant cardiaque



Toux, difficulté à respirer en position allongée

- ▶ Essayez de dormir en position assise la nuit ou ajoutez plusieurs oreillers.



Fatigue, aggravation de l'essoufflement, apparition de symptômes pour des efforts de moins en moins importants

- ▶ Limitez vos efforts lors de vos activités et pensez à vous reposer suffisamment.



Survenue d'un changement du rythme normal des battements du cœur

- ▶ Surveillez régulièrement votre fréquence cardiaque.



Modification rapide du poids (prise de 2-3 kg en moins d'une semaine)

- ▶ Pesez-vous régulièrement (1 à 2 fois par semaine) et dans des conditions reproductibles.



Vertiges lorsque vous vous levez, voile noir devant les yeux, sensation de malaise

- ▶ Prenez régulièrement votre tension et ne vous levez pas trop brutalement.



Apparition ou aggravation de gonflement des jambes et/ou des chevilles

- ▶ Limitez votre consommation de sel (< 6 g/24h).

Si vous présentez un ou plusieurs des signes mentionnés ci-dessus, consultez votre médecin.



L'insuffisance cardiaque et les cardiotoniques

■ Les stades de l'insuffisance cardiaque selon la classification de la New York Heart Association (NYHA)

- Stade 1 : Pas de limitation de l'activité physique ordinaire
- Stade 2 : Limitation modeste de l'activité physique ordinaire
- Stade 3 : Réduction marquée de l'activité physique ordinaire
- Stade 4 : Impossibilité de poursuivre une activité physique sans gêne, les symptômes sont présents même au repos et la gêne est accrue par toute activité

■ Objectif du traitement :

- Prévention des pathologies conduisant à l'IC.
- Prévention des complications de l'IC.
- Maintien ou amélioration de la qualité de vie.
- Réduction de la mortalité.

1. Aucune limitation
de l'activité physique



Classe I : pas de limitation de l'activité physique. L'activité physique habituelle n'engendre pas de fatigue exagérée, de palpitations, de dyspnée ni de douleurs d'angine de poitrine.

2. Limitation légère



Classe II : limitation modérée de l'activité physique. Absence de symptôme au repos, mais l'activité physique habituelle entraîne fatigue, palpitation, dyspnée ou douleur d'angine de poitrine.

3. Limitation
très importante



Classe III : limitation marquée de l'activité physique. Absence au repos de symptômes, mais une activité physique inférieure à la normale entraîne fatigue, palpitations, dyspnée ou douleurs d'angine de poitrine.

4. Inaptitude
à tout effort physique



Classe IV : impossibilité d'effectuer toute activité physique sans gêne. Les symptômes d'insuffisance cardiaque ou d'angine de poitrine existent parfois même au repos. La gêne est augmentée par toute activité physique.

Les 4 stades de l'insuffisance cardiaque



Médicaments utilisables

■ **Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC),**

- piliers du traitement de l'IC, sont recommandés en 1^{re} intention chez les patients avec une altération de la fraction d'éjection (< 40-45 %), à tous les stades et quelle que soit l'étiologie de l'IC.

■ **Les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARA II)**

- peuvent être associés aux IEC pour bloquer la synthèse et l'action de l'angiotensine II circulante

■ **Les diurétiques**

- peuvent être utilisés dans les formes modérées d'IC

■ **Les bêtabloquants**

- agissent en bloquant l'activation sympathique. Ils doivent être utilisés chez des patients stables, sous IEC à dose maximale tolérée. L'instauration du traitement par bêtabloquant dans l'IC est réservée aux cardiologues

■ **La digoxine**

- est indiquée dans la FA et à tous les stades de l'IC symptomatique



CARDIOTONIQUES

- Mécanisme d'action (def dans le cours Antiarythmiques)

- effet inotrope positif = \uparrow la contractilité des cellules donc \uparrow l'efficacité du myocarde
- effet chronotrope négatif = ralentissement de la fréquence
- effet dromotrope négatif = ralentissement de la conduction
- effet bathmotrope positif = \uparrow l'excitabilité

- Molécules

- hétérosides cardiotoniques ou digitaliques
 - DIGITALINE: arrêt de commercialisation
 - DIGOXINE, HEMIGOXINE
- autres cardiotoniques
 - milrinone COROTROPE
 - exoximone PERFANE



DIGOXINE: spécialités, indication

■ Spécialités

- Formes orales
 - DIGOXINE comprimé sécable à 0,25 mg
 - HEMIGOXINE comprimé 0,125 mg
 - DIGOXINE solution buvable en gouttes à 5 µg/0,1 ml flacon de 60 ml, avec pipette doseuse graduée;
- Forme injectable
 - DIGOXINE solution inj IV ampoule adulte à 0,5 mg/2 ml.

■ Indication

- insuffisance cardiaque (généralement en association aux diurétiques),
- certains troubles du rythme (FA: fibrillation auriculaire).



DIGOXINE: posologie, dosage

■ **Posologie**

- Voie orale (comprimé) :
 - dose d'attaque : 2 à 4 cp à 125 ou 250 µg /j en plusieurs prises;
 - dose d'entretien moyenne : 1 comprimé par jour en une ou deux prises. Adaptation à l'insuffisance rénale.
- Voie veineuse :
 - dose d'attaque : 1 à 2 ampoules par jour ;
 - dose d'entretien : 1/2 à 1 ampoule / jour, ou 3 fois par semaine.
 - Le contenu des ampoules doit être injecté très lentement.
- Dosage de la digoxine plasmatique (digoxinémie)
 - si risque de surdosage (insuffisance rénale) ou pour adapter la posologie.
 - prélèvement 8 h après la dernière prise.



DIGOXINE: effets indésirables

- Hyperexcitabilité ventriculaire \Rightarrow surveillance stricte (ECG) en début de traitement.
- Toxicité digitalique
 - troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements, diarrhées) : premiers symptômes fréquents et précoces, cessent rapidement à l'arrêt du traitement.
 - troubles de la vision, en particulier chez le sujet âgé.
 - troubles psychiatriques (convulsions, délire, hallucinations, psychose), en particulier chez le sujet très âgé.
- Autres
 - gynécomastie exceptionnelle.
 - allergies exceptionnelles (réactions cutanées) \Rightarrow arrêt des digitaliques en cas d'hypersensibilité
 - thrombopénie, exceptionnelle en dehors d'un surdosage.

DIGOXINE: surdosage

Médicament à marge thérapeutique étroite

■ Symptômes

- Troubles digestifs, céphalées, vertiges,
- coloration en jaune de la vision ;
- surtout, **troubles cardiaques**: de conduction et d'excitabilité, → potentiellement graves, voire mortels.

■ Conduite d'urgence

- arrêt des digitaliques, ce qui suffit le plus souvent à faire disparaître les troubles, et repos au lit.
- Perfusion de K^+ et Cl^- si hypokaliémie
- en cas de bradycardie : atropine ; en cas d'hyperexcitabilité myocardique : phénytoïne.
- en cas d'intoxication massive :
 - lavage gastrique précoce (moins de 3 heures après l'ingestion),
 - sonde endocavitaire si troubles sévères de la conduction,
 - anticorps DIGIDOT en perfusion IV de courte durée : 20 - 30 min.



AUTRES CARDIOTONIQUES

■ **Molécules et spécialités**

- Énoximone, PERFANE 100 mg/20ml
 - injections répétées ou perf IV continue, durée 48 h maxi
- Milrinone, COROTROPE 10 mg/10ml
 - perfusion IV continue, durée 48 h maximum

■ **Indication:**

- TTT à court terme de l'insuffisance cardiaque aiguë (en USI)

■ La voie IV, sous ECG, réservé à l'hôpital, surveillance TA

■ **Effets indésirables**

- arythmie ventriculaire ⇒ surveillance ECG
- autres: céphalées, fièvre, NVD, ↓ goût-odorat,
- ↑ transaminases réversible,
- thrombopénie ⇒ surveillance plaquettaire



Surveillance d'un traitement

- Réduire les posologies
 - Sujets âgés, Hypothyroïdie, Insuffisance cardiaque évoluée, Hyper ou Hypokaliémie, Insuffisance rénale ou hépatique
- L'injection du calcium
 - Fortement déconseillée
- Respecter un intervalle de 2 heures entre les prises orales avec les anti acides, charbon, colestyramine
 - Afin d'éviter une diminution des effets des Digitaliques
- Les prises de digitaliques doivent être effectuées avant ou au cours des repas, et de préférence au même moment
 - Pour éviter les fluctuations dans l'effet du médicament



Surveillance d'un traitement

- Electrocardiogramme: surtout en début de traitement, à renouveler périodiquement
 - Détection des troubles cardiaques
- Ionogramme: Contrôle de la Kaliémie
 - Une Hypokaliémie peut augmenter la toxicité des Digitaliques. Donner au patient des aliments riches en potassium (Banane, Jus d'orange)
- Evaluer les symptômes de toxicité.
 - Digoxinémie = 20 à 30 ng/ml
 - Digitoxinémie = 1 à 2 ng/ml

Interrompre le traitement si la fréquence du pouls est < 60 battements/ minute



Surveillance d'un traitement

- Des effets gênants mais sans gravité peuvent apparaître au cours du traitement
 - Ne pas l'arrêt du traitement, surtout sans avis médical
 - Si les effets gênants persistent, en informer le médecin
- Suivi d'un régime alimentaire sain
 - Éviter la consommation d'alcool et boissons alcoolisées
 - Favoriser un régime végétarien
- Arrêt du tabagisme
 - Le tabac est un facteur de risque de l'hypertension artérielle
- Pratiquer une activité physique régulière (natation, bicyclette, jogging) : 3 séances hebdomadaires pendant 30 minutes.
 - Améliore le rythme cardiaque



Les ANTI-ANGOREUX

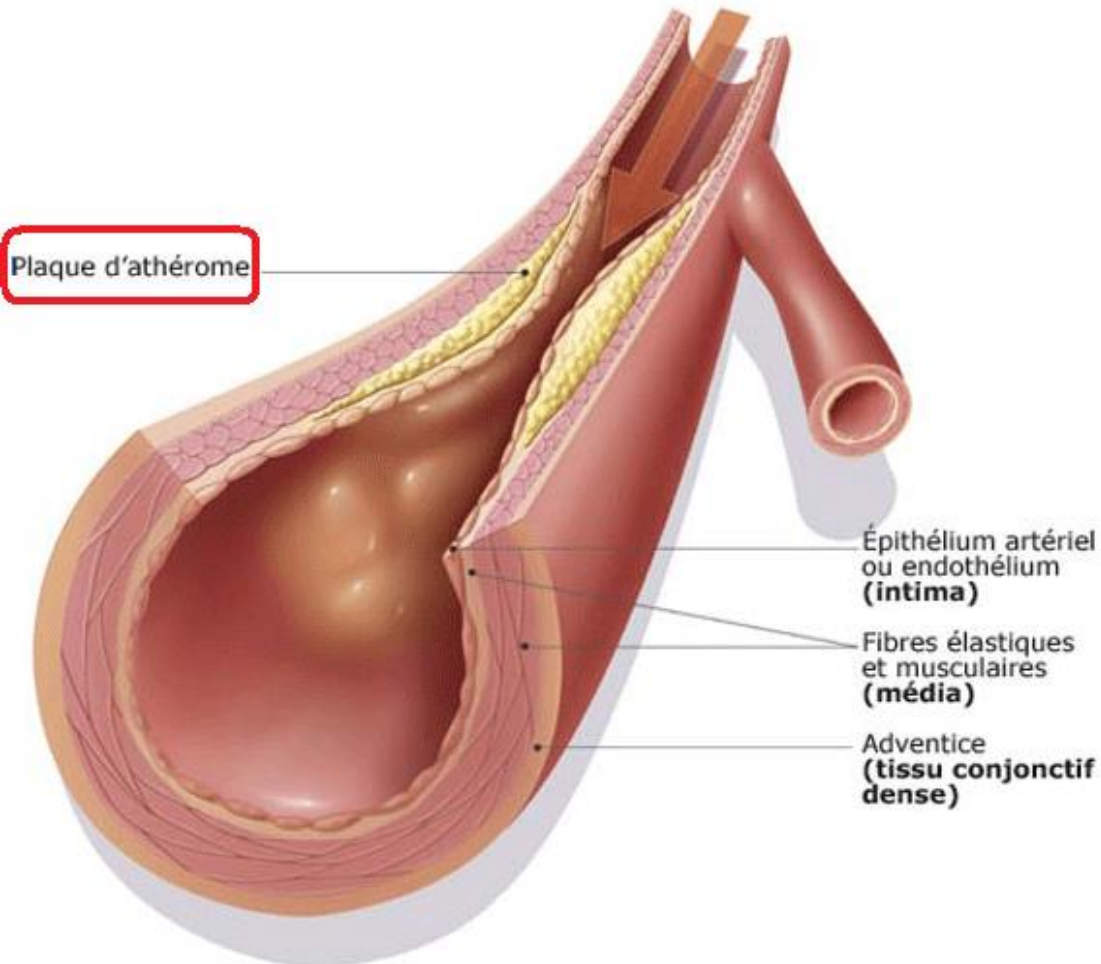


Pathologie de l'angor

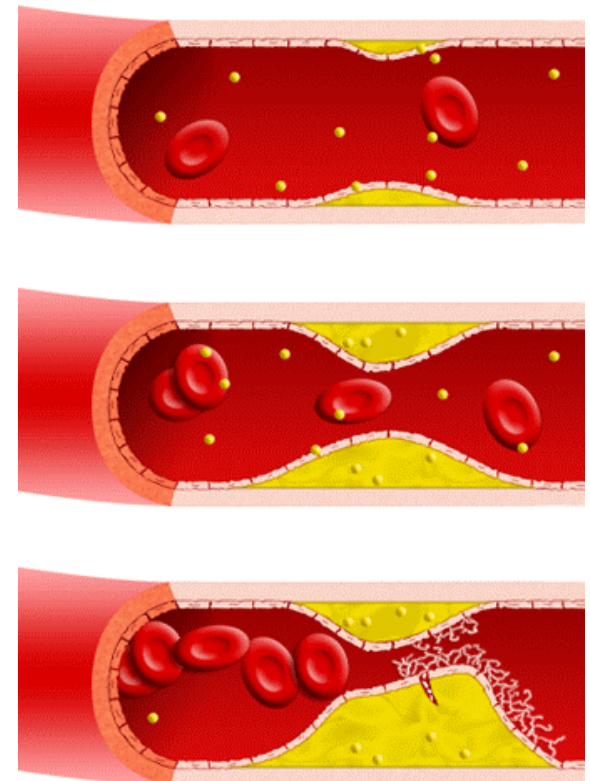
- L'angor ou angine de poitrine
 - syndrome thoracique douloureux transitoire, due le plus souvent à une insuffisance de débit coronaire
 - déséquilibre entre les apports par la circulation coronaire (athérome et/ou spasme coronarien) et les besoins en oxygène (effort) .
- Dans plus de 95% des cas, l'angor est dû à **une maladie coronaire athéromateuse** : les plaques d'athérome réduisent le diamètre des artères et leur capacité de vasodilatation.
 - A partir de 50 à 70% de réduction du diamètre, l'ischémie intermittente apparaît, généralement à l'effort.
 - Au delà de 90%, elle peut exister même au repos.
- Chez le patient angoreux, la mortalité est 2x plus élevée/Normale. Prévalence de la maladie coronarienne : 4% (46 000 décès / an).
- La principale complication de l'angor est l'infarctus du myocarde (chez 5% des patients angoreux).

Formation d'un Thrombus

Lorsque l'artère coronaire est complètement bouchée, le muscle cardiaque se nécrose : c'est l'infarctus du myocarde (IDM).

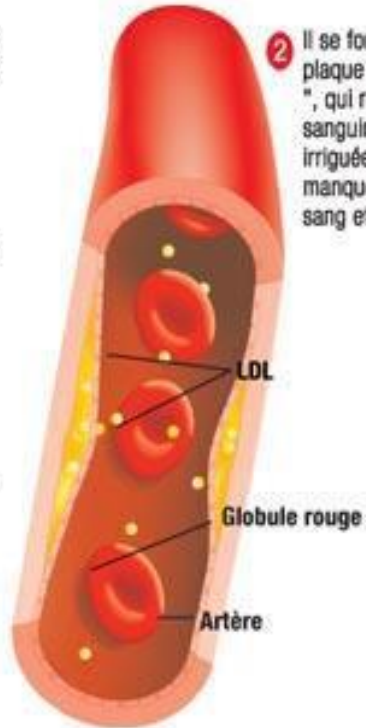


Coupe d'artère de moyen calibre avec plaque d'athérome

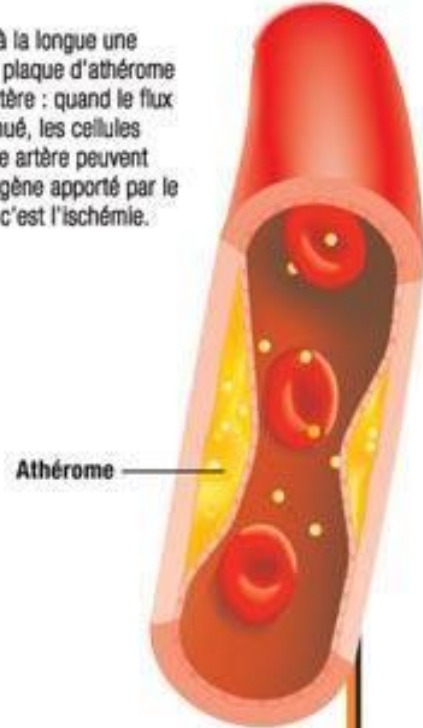


Plaque d'athérome ↑
55

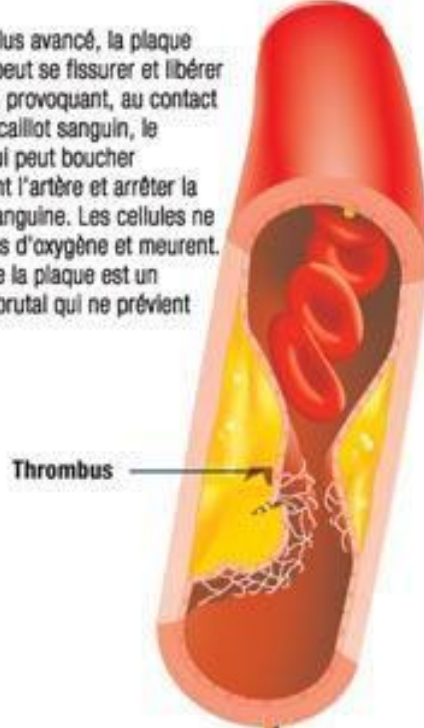
1 Des cellules chargées de "mauvais cholestérol" (LDL-C) s'accumulent dans la paroi des artères et provoquent son épaissement. Ces lésions, qui sont fréquentes, peuvent se produire n'importe où dans le système artériel mais se développent préférentiellement au niveau des grosses et moyennes artères, celles qui alimentent le muscle cardiaque, le cerveau ou les jambes. Elles se constituent précocement à partir de l'adolescence. Dans certaines conditions, en présence de "mauvais cholestérol" (LDL-C), de diabète ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, elles peuvent s'aggraver.



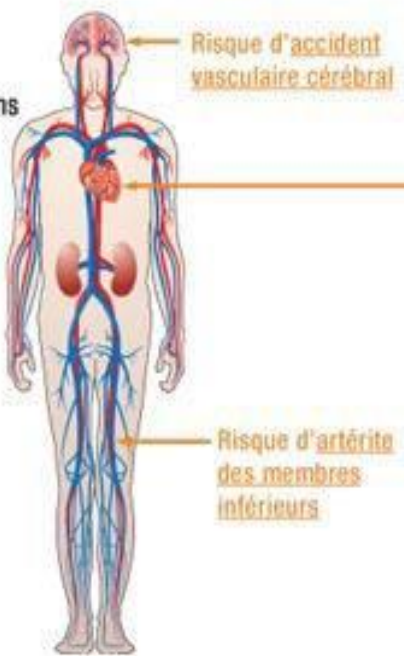
2 Il se forme alors à la longue une plaque appelée " plaque d'athérome ", qui rétrécit l'artère : quand le flux sanguin est diminué, les cellules irriguées par cette artère peuvent manquer de l'oxygène apporté par le sang et souffrir : c'est l'ischémie.



3 A un stade plus avancé, la plaque d'athérome peut se fissurer et libérer son contenu, provoquant, au contact du sang, un caillot sanguin, le thrombus, qui peut boucher complètement l'artère et arrêter la circulation sanguine. Les cellules ne reçoivent plus d'oxygène et meurent. La rupture de la plaque est un phénomène brutal qui ne prévient pas.



L'athérosclérose est donc une maladie des artères, dans tout l'organisme, mais certains organes sont particulièrement vulnérables : LE CŒUR, LE CERVEAU, LES JAMBES.



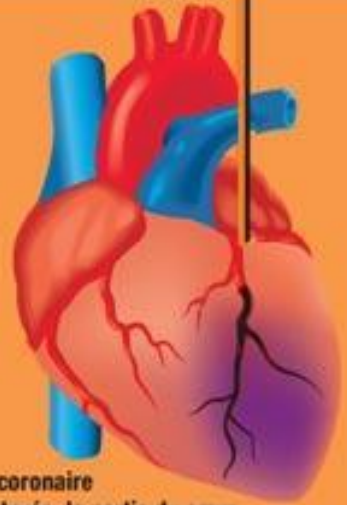
Risque cardiaque

Le cœur est irrigué par les artères coronaires.

Si une coronaire est rétrécie par un dépôt de cholestérol, le sang ne passe plus suffisamment pour apporter aux cellules qu'elle irrigue l'oxygène dont elles ont besoin pour travailler. Le muscle cardiaque (le myocarde) souffre quand il doit fournir un travail supplémentaire lors d'un effort : c'est L'ANGOR D'EFFORT.



Si une coronaire est obstruée, la partie du cœur normalement irriguée par l'artère ne reçoit plus d'oxygène pour fonctionner : c'est L'INFARCTUS DU MYOCARDE.





Pathologie de l'angor

- Actuellement, on distingue:
 - **insuffisance coronaire chronique = angor stable**
 - **angor stable ou d'effort** : crises peu fréquentes et sensible au traitement, patient asymptomatique sous traitement anti-angineux
 - **syndromes coronaires aigus (SCA)**
 - sans sus-décalage de ST: angor instable et IDM sans onde Q
 - **angor instable** : aggravation de l'angor stable ou apparition de crises au repos: urgence, hospitalisation, peut évoluer vers IDM ou vers troubles ventriculaires gauches graves
 - avec sus-décalage de ST évoluant dans la majorité des cas vers IDM avec onde Q

Facteurs de risque de l'angor :

- **L'âge**: A 80 ans et plus, 1 sur 2 souffre d'insuffisance coronaire.
- **Le sexe**: les hommes développent maladie plus tôt
- Certains **facteurs génétiques**
- **Facteurs contrôlables**: tabagisme, HTA, hypercholestérolémie, diabète, obésité, sédentarité, certains facteurs psychosociaux (stress, précarité)



ANTI-ANGOREUX

- **Traitement spécifique de l'angor stable**
 - **traitement de la crise**
 - **dérivés nitrés** d'action rapide par voie sublinguale, efficace en 1 minute dans 90% des cas
 - **traitements anti-angineux de fond**
 - bêta-bloquants
 - anticalciques (VER, DTZ, DHP) si bêta-bloquants CI
 - **dérivés nitrés** action prolongée, en général pas monothérapie
 - +/- **molsidomine, trimétazidine** : médicaments d'appoint
 - +/- **nicorandil** : angor chronique stable
 - **si échec monothérapie**: bêta-bloquant + dérivé nitré ou +DHP
 - **en cas d'échec**: + activateurs canaux potassiques, amiodarone si troubles du rythme
 - Traitements complémentaires
 - Statines
 - Aspirine (clopidogrel si CI)



ANTI-ANGOREUX

- Stratégie dans angor instable = SCA sans sus-décalage ST (ST-)
 - **ttt anti-angoreux** ou anti-ischémique
 - dérivés nitrés : par voie sublinguale voire IV (ou linsidomine)
 - bêta-bloquants : IV ou *per os* selon gravité
 - inhibiteurs calciques si CI aux bêta-bloquants: DTZ, VER
 - **ttt antithrombotique**
 - antiagrégant plaquettaire: aspirine et clopidogrel
 - HNF ou HBPM
 - anti-GP IIb IIIa si formes sévères avec risque élevé de décès ou de progression vers IDM



ANTI-ANGOREUX

- SCA avec sus-décalage ST = IDM avec onde Q (ST+)
 - **phase aiguë**
 - morphine
 - thrombolytiques ou angioplastie + anti-GP IIb IIIa
 - héparines non fractionnées
 - antiagrégant plaquettaire: aspirine, clopidogrel
 - bêta-bloquants
 - **après phase aiguë**
 - bêta-bloquants et si CI → inhibiteur calcique
 - aspirine +/- clopidogrel
 - statines : simvastatine, pravastatine
 - IEC
 - Correction des facteurs de risque (alimentation, tabac, HTA, diabète, surcharge pondérale, hypercholestérolémie)



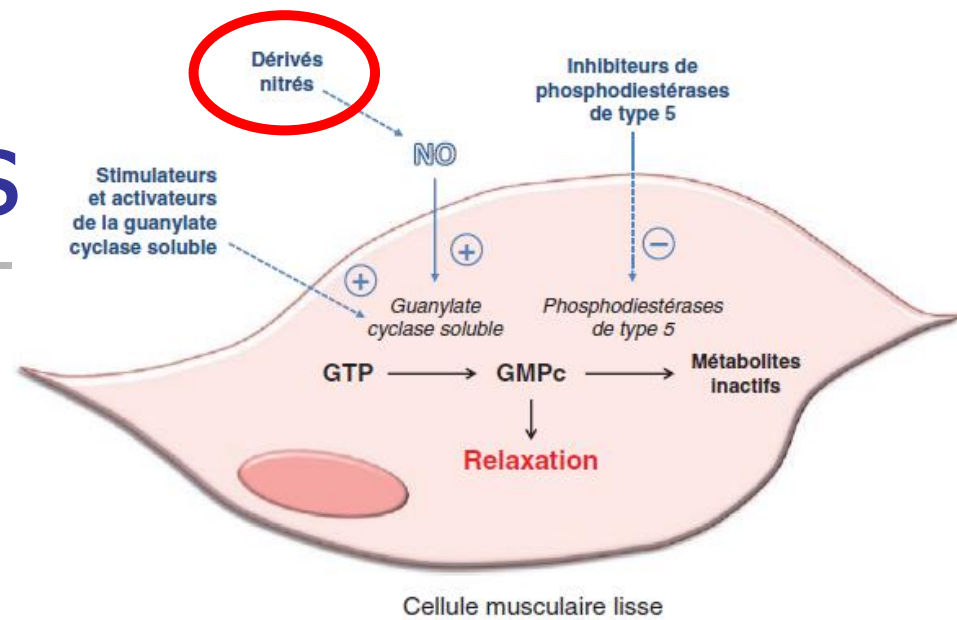
ANTI-ANGOREUX

- **Classification des anti-angoreux ou anti-angineux**
 - Dérivés nitrés
 - trinitrine
 - dérivés nitrés
 - Médicaments « inhibiteurs calciques » (cf. antiypertenseurs)
 - Médicaments « activateurs des canaux potassiques »
 - Bêta-bloquants (cf. antihypertenseurs)
 - Coronarodilatateurs : sydnonimines, trimétazidine
 - Amiodarone (cf.anti-arythmiques)
 - Ivabradine



Dérivés nitrés

Dérivés nitrés



■ Mécanisme d'action

■ Libérateur de monoxyde d'azote (NO)

- relaxation de diverses fibres musculaires lisses
- effets vasculaires et cardiaques (circulation coronaire)

■ Précautions

- posologie progressive pour éviter céphalées et hypotension artérielle
- ne pas arrêter brutalement un ttt prolongé et à fortes doses \Rightarrow risque de rebond



Dérivés nitrés

■ Molécules et spécialités

■ trinitrine

- voie **perlinguale**, à effet instantané: NATISPRAY...
- voie **transdermique**: NITRIDERM, CORDIPATCH, DIAFUSOR, DISCOTRINE, TRINIPATCH...
- voie **IV à la seringue électrique** (réservé hôpitaux): NITRONAL 5mg/5ml

■ dinitrate d'isosorbide

- voie **perlinguale**: ISOCARD spray...
- voie **orale**: RISORDAN cp 20mg, LANGORAN LP gél 20-40-80mg, voie **injectable**: RISORDAN 10mg/10ml

■ mononitrate d'isosorbide: MONICOR LP gél 20-40-60 mg



Dérivés nitrés

■ Indications

- **voie intraveineuse** RISORDAN: phase aiguë de l'infarctus du myocarde, œdème aigu du poumon, angor instable.
- **voie intracoronaire** RISORDAN: levée d'un spasme artériel coronaire, dans un but diagnostique ou thérapeutique. Vasodilatation coronaire en cours de coronarographie, en préparation notamment à une angioplastie coronaire.
- **voie perlinguale**: curatif de la crise, œdème aigu du poumon
- **voie transdermique**: préventif de la crise
- **voie orale** : traitement préventif de la crise d'angor. Traitement de l'insuffisance cardiaque gauche ou globale, en association aux autres thérapeutiques usuelles.



Dérivés nitrés

- Effets indésirables, assez mineurs, sans conséquence grave
 - céphalée brève, bouffée vasomotrice, vasodilatation cutanée avec érythème, sensation vertigineuse, **hypotension** orthostatique
 - à forte dose: **cyanose** avec pneumopathie
 - utilisation prolongée: risque d'**épuisement de l'effet thérapeutique** = tolérance qui réduit l'efficacité

- Surveillance
 - rechercher cyanose et hypotension orthostatique
 - par voie parentérale: contrôler paramètres hémodynamiques: TA, pression capillaire pulmonaire



Autres anti-angoreux

Activateurs des canaux potassiques

Nicorandil (IKOREL ou ADANCOR cp 10-20mg)

■ Mécanisme d'action

- relâchement des fibres musculaires lisses de la paroi artérielle donc vasodilatation
- relâchement des cellules musculaires lisses notamment au niveau des veines

■ Indications

- Traitement prophylactique de la crise d'angor d'effort en monothérapie ou en association (2 prises /j)

■ Effets indésirables

- aphtes, ulcérations anales, buccales, persistantes ⇒ arrêt, réversibles
- céphalées (36% des cas) ⇒ posologie progressive
- hypotension, augmentation rythme cardiaque, si fortes doses
- nausées et vomissements, vertiges, éruption cutanée



Sydnonimines

- Mécanisme d'action proche des dérivés nitrés
- Molécules, spécialités, indications :
 - Molsidomine, CORVASAL[®] ou génériques cp 2-4 mg
 - ttt préventif de la crise: 3 à 6mg/j, voire 16 mg/j, en 3-4 prises
- Effets indésirables
 - hypotension (notamment si âgés, autres hypotenseurs, autres vasodilatateurs), céphalées ⇒ posologie progressive
 - troubles digestifs, vertiges, prurit

Inhibiteur sélectif du courant I_f

Ivabradine Procoralan[®] cp sec 5 et 7,5 mg

■ **Indications**

- Traitement antiangoreux qui agit en diminuant la fréquence cardiaque (anti-ischémique, réduit la Fc → diminue consommation en oxygène du myocarde)
 - chez les patients intolérant ou CI aux bêtabloquants.
 - En association aux bêtabloquants si mal contrôlés avec Freq Card > à 60 bpm
- Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique (NYHA II à IV + dysfonction systolique)

■ **Posologie**

- 5mg 2x/jour, à prendre au cours d'un repas. Possibilité d'augmenter la posologie à 7,5mg 2x/jour après 3 à 4 semaines de traitement.

■ **Précautions d'emploi**

- contrôler la fréquence cardiaque au repos (doit être > à 60 bat/min)

■ **Effets indésirables**

- phosphènes (troubles visuels lumineux) transitoire env. 2 premiers mois
- Possibilité de palpitations et/ou de céphalées, vertiges.

■ **Contre indications**

- fréquence cardiaque au repos <50 bat/mn avant le traitement, hypotension, insuffisance hépatique sévère, angor instable.
- Antifongiques azolés, macrolides, ritonavir



Surveillance d'un traitement

- Dérivés nitrés à action immédiate
 - Les comprimés doivent être croqués et mastiqués le plus longtemps possible en évitant d'avaler rapidement la salive
 - Certains comprimés sont à laisser fondre sous la langue
 - Les sprays peuvent être utilisés en prévention immédiate
 - Les pulvérisations doivent être administrées sous la langue
- Dérivés nitrés à action prolongée
 - Ces médicaments ont un délai d'action plus long mais leurs effets durent plus longtemps
 - But : prévenir la réapparition des crises douloureuses
 - Les comprimés sont à avaler
 - L'application du Trinitrine percutanée se fera essentiellement sur la poitrine
 - Un papier fourni avec le médicament permet de mesurer la dose à administrer, qui sert également à étaler le produit sur la peau



Surveillance d'un traitement

- Lors d'une perfusion IV, surveiller la fréquence cardiaque, la pression artérielle
 - Diminuer les doses chez des sujets ayant une pression artérielle systolique (PAS) initiale inférieure à 12
- Surveiller l'Hypotension, les nausées, la transpiration la tachycardie ou la bradycardie
 - Ces signes motivent l'arrêt immédiat du traitement
- Contrôler régulièrement le débit de perfusion
 - Pour ne pas faire chuter brutalement la pression artérielle

Surveillance d'un traitement

CONSEILS AU PATIENT

- Adopter une hygiène de vie saine
 - Déconseiller au patient d'absorber de l'alcool ou des boissons alcoolisées

- Il est préférable de prendre en position assise les médicaments à action immédiate
 - Pour éviter les risques liés à l'hypotension orthostatique

- Attirer l'attention au patient du fait que ces médicaments peuvent être dangereux
 - Éviter la conduite de véhicule ou de machines

- Informer le médecin si des effets gênants persistent
 - Rougeurs du visage, bouffées de chaleur, vertiges, céphalées