



1. Système cardio-vasculaire

- 1.1. Hypertension
- 1.2. Angine de poitrine
- 1.3. Insuffisance cardiaque
- 1.4. Diurétiques
- 1.5. Bêta-bloquants
- 1.6. Antagonistes du calcium
- 1.7. Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine
- 1.8. Antiarythmiques
- 1.9. Hypotension
- 1.10. Troubles vasculaires artériels
- 1.11. Veinotropes et capillarotropes
- 1.12. Hypolipidémiants
- 1.13. Médicaments de l'hypertension pulmonaire
- 1.14. Alprostadil
- 1.15. Médicaments pour stimuler la fermeture du canal artériel
- 1.16. Associations pour la prévention cardio-vasculaire

1.1. Hypertension

Le traitement médicamenteux de l'hypertension repose principalement sur les médicaments ayant un effet favorable prouvé sur le risque cardio-vasculaire:

- diurétiques (*voir 1.4.*)
- β -bloquants (*voir 1.5.*)
- antagonistes du calcium (*voir 1.6.*)
- IECA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, *voir 1.7.1.*)
- sartans (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, *voir 1.7.2.*)
- associations de ces médicaments (*voir 1.1.4.*).

Ont une place limitée:

- les α -bloquants (*voir 1.1.1.*)
- les antihypertenseurs centraux (*voir 1.1.2.*)
- les vasodilatateurs (*voir 1.1.3.*).

Les diurétiques, les β -bloquants, les antagonistes du calcium, les IECA et les sartans ayant plusieurs indications majeures, ils font l'objet de chapitres distincts.

Positionnement

- *Voir Folia de mars 2014 et Folia de mars 2019.*
- Crise hypertensive
 - L'hypertension est rarement une urgence. Même en cas de valeurs tensionnelles très élevées, une intervention médicamenteuse immédiate n'est nécessaire qu'en présence d'une atteinte rapidement progressive au niveau cérébral, cardiaque ou rénal, ou en cas de (pré)-éclampsie. Une chute trop brutale de la pression artérielle doit être évitée, particulièrement en cas d'accidents vasculaires cérébraux et chez les personnes âgées. En cas de crise hypertensive associée à une atteinte organique ou à des symptômes neurologiques, on administre des antihypertenseurs en milieu hospitalier, le plus souvent par voie parentérale. En cas de crise hypertensive sans atteinte organique, un traitement par voie orale est instauré ou majoré. Il n'existe pas de préparation de premier choix validée, et le choix du médicament est déterminé en fonction d'une comorbidité éventuelle.



- Hypertension comme facteur de risque
 - L'hypertension artérielle est un des principaux facteurs de risque de morbidité et de mortalité cardio-vasculaires, cérébro-vasculaires et rénales. La plupart des recommandations définissent l'hypertension comme une pression artérielle $\geq 140/90$ mmHg; les recommandations américaines ACC/AHA, qui suggèrent 130/80 mmHg, sont une exception [voir *Folia de mars 2018*]. La prise en charge de l'hypertension est basée sur le risque cardio-vasculaire global du patient, déterminé selon les critères européens SCORE ou les critères américains de Framingham. Tout traitement antihypertenseur doit être associé à des interventions sur les autres facteurs de risque tels que le tabagisme, l'hyperlipidémie, le diabète, l'obésité et la sédentarité. La prise en charge sera notamment déterminée par la présence ou l'absence d'atteintes organiques.
 - En présence d'une hypertension légère à modérée, la tension doit être mesurée plusieurs fois, à différents moments, avant d'instaurer un traitement médicamenteux. Il est conseillé de confirmer le diagnostic par automesure tensionnelle à domicile ou par mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures.
 - Une hypertension secondaire doit être exclue, surtout chez les sujets jeunes, en cas d'hypertension d'apparition brutale ou de résistance au traitement médicamenteux malgré une bonne observance thérapeutique.
 - Lorsque le diagnostic d'hypertension est confirmé, on recommande (comme seule mesure ou souvent en association à un traitement médicamenteux) des adaptations du style de vie qui diminuent la pression artérielle et le risque cardio-vasculaire.
- Traitement médicamenteux
 - La décision d'instaurer un traitement médicamenteux dépend des valeurs tensionnelles, mais aussi du risque cardio-vasculaire du patient et de la présence d'une atteinte organique (p.ex. hypertrophie ventriculaire gauche, néphropathie avec microalbuminurie). Chez les patients présentant une hypertension artérielle légère et un faible risque cardio-vasculaire, il est recommandé de commencer par conseiller des modifications du mode de vie. Un traitement médicamenteux ne doit être envisagé que si la pression artérielle reste supérieure aux valeurs seuils (140/90 mmHg) après plusieurs mois d'adaptation du mode de vie. Chez les patients dont les valeurs tensionnelles sont très élevées ($\geq 180/110$ mmHg) ou restent $\geq 160/100$ mmHg, le traitement médicamenteux doit être instauré d'emblée, en même temps qu'une adaptation du style de vie. Il en va de même pour les valeurs $\geq 140/90$ mmHg en présence de lésions organiques ou d'un risque cardio-vasculaire fortement accru.
 - Il a été démontré dans des études randomisées que les diurétiques, les β -bloquants, les antagonistes du calcium, les IECA et les sartans diminuent la morbidité et/ou la mortalité chez les patients hypertendus. Il ressort de méta-analyses que pour une même diminution de la pression artérielle, les antihypertenseurs de ces différentes classes entraînent une réduction comparable de la morbidité et/ou de la mortalité cardio-vasculaire. Les β -bloquants seraient moins efficaces en prévention d'accidents cardio-vasculaires (surtout AVC) par rapport à d'autres antihypertenseurs (voir 1.5.).
 - En cas de réponse insuffisante à un premier antihypertenseur, la plupart des guides de pratique clinique recommandent de privilégier une association d'antihypertenseurs à faible dose, plutôt que des doses maximales d'un seul médicament, vu le risque moindre d'effets indésirables et l'effet additif possible de médicaments dont les mécanismes d'action sont différents. Certains guides de pratique clinique conseillent de débiter directement le traitement avec une association, mais cette recommandation n'est pas suffisamment basée sur des données d'études [voir *Folia de mars 2019*].
 - Certaines caractéristiques du patient et/ou comorbidités peuvent déterminer le choix de l'antihypertenseur.
 - Un diurétique thiazidique à faible dose est un choix bien étayé chez la plupart des patients qui présentent une hypertension non compliquée, vu les nombreuses études à ce sujet, la bonne tolérance et le faible coût [voir *Folia d'avril 2020*]. C'est notamment un bon choix en cas d'hypertension systolique chez les patients âgés. L'effet antihypertenseur des diurétiques persiste, même si l'effet diurétique n'est plus perceptible après quelques semaines.



- Un β -bloquant est justifié chez les patients souffrant d'angine de poitrine stable, après un infarctus du myocarde, en cas de fibrillation auriculaire ou (en association à d'autres médicaments) en cas d'insuffisance cardiaque.
- Un antagoniste du calcium est justifié en présence d'hypertension systolique chez le patient âgé et peut être choisi en cas d'angine de poitrine stable.
- Un IECA peut être choisi en cas de dysfonction ventriculaire gauche, par exemple en post-infarctus, et en cas de micro- ou macroalbuminurie (diabétique et non diabétique).
- Un sartan peut être choisi (mais moins bien étayé que les IECA) en cas de dysfonction ventriculaire gauche, et en cas de micro- ou macroalbuminurie (diabétique et non diabétique). Les sartans peuvent aussi être utilisés lorsque le patient développe une toux persistante sous IECA.
- Chez les patients d'origine africaine présentant une hypertension, les antagonistes du calcium et les diurétiques s'avèrent plus efficaces que les β -bloquants, les IECA ou les sartans.
- Chez bon nombre de patients, en particulier ceux qui présentent une hypertension modérée à sévère et/ou un risque cardio-vasculaire élevé justifiant un objectif tensionnel strict, il faudra finalement associer plusieurs antihypertenseurs pour atteindre l'objectif tensionnel. La plupart des antihypertenseurs peuvent être utilisés en association, mais il est déconseillé d'associer un IECA à un sartan, étant donné qu'ils agissent sur le même système.
- Un traitement antihypertenseur est également utile chez les patients de plus de 65 ans, même en cas d'hypertension systolique isolée. Au-delà de 80 ans, les preuves sont moins nombreuses, mais il est généralement conseillé de poursuivre le traitement antihypertenseur lorsque celui-ci est bien toléré. L'instauration d'un traitement peut encore se justifier chez les personnes de plus de 80 ans hypertendus en bonne santé. Il convient cependant d'éviter une baisse trop rapide ou trop prononcée de la pression artérielle, avec hypoperfusion des organes vitaux.
- Cibles tensionnelles: une valeur tensionnelle inférieure à 140/90 mmHg est le premier objectif du traitement dans la directive de l'ESC de 2018. Si le traitement est bien toléré, une tension systolique de 130-139 mmHg devrait être visée. Ceci vaudrait également chez les personnes âgées (+65 et même +80); chez les personnes âgées vulnérables, les cibles tensionnelles doivent être déterminées individuellement, en fonction de la tolérance du patient. Chez les personnes âgées de moins de 65 ans, il est même proposé, si le patient le tolère, de viser une cible tensionnelle systolique inférieure à 130 mmHg (mais pas inférieure à 120 mmHg). Pour la pression artérielle diastolique, une valeur cible de 70-79 mmHg est préconisée pour tous les patients [voir *Folia de mars 2019*].
- Un traitement antihypertenseur est généralement maintenu à vie. En fin de vie ou chez les personnes âgées fragiles, on peut toutefois envisager de diminuer progressivement ou d'arrêter le traitement antihypertenseur.

Grossesse et allaitement

- Voir *Folia de février 2012*.
- L'hypertension pendant la grossesse peut avoir des conséquences graves pour la mère et l'enfant. Les femmes enceintes présentant une hypertension sans atteinte organique ou sans facteurs de risque ne doivent pas être traitées systématiquement par des antihypertenseurs, mais un suivi rigoureux s'impose. En présence d'une atteinte organique, de protéinurie ou d'antécédents d'éclampsie, un traitement médicamenteux doit toutefois être instauré. Il est généralement admis qu'une femme enceinte doit recevoir un traitement médicamenteux si sa tension est $\geq 160/110$ mmHg (dans certaines recommandations, les valeurs seuils sont plus basses, allant même jusqu'à 140/90 mmHg), même en l'absence de facteurs de risque ou d'atteinte organique. En cas de plaintes, de lésions organiques ou de risque élevé, comme une affection rénale existante, un traitement doit être instauré à partir de 140/90 mmHg.
- Les études disponibles ne permettent pas de préconiser un antihypertenseur de premier choix. **Les IECA et les sartans sont contre-indiqués tout au long de la grossesse.**



- Un β -bloquant (le labétalol étant le mieux documenté) est proposé comme premier choix dans la plupart des sources. L'utilisation prolongée d'aténolol par la mère pourrait être associée à un retard de croissance intra-utérin. Pour les autres β -bloquants, cela est moins clair. **L'utilisation d'un β -bloquant peu de temps avant l'accouchement peut entraîner de la bradycardie, une hypotension et une hypoglycémie chez le nouveau-né.**
- Un antagoniste du calcium (la nifédipine à libération prolongée et la nicardipine étant les mieux documentées) est proposé comme alternative (p.ex. lorsqu'un β -bloquant est contre-indiqué).
- La méthyldopa est traditionnellement utilisée dans l'hypertension pendant la grossesse, aucune preuve de tératogénicité n'ayant été établie à ce jour. En général, le médicament est bien toléré, mais il faut tenir compte des effets indésirables rares mais potentiellement graves (*voir 1.1.2*).
- L'hydralazine était autrefois utilisée dans l'hypertension sévère pendant la grossesse, mais cette utilisation a été abandonnée.
- Dans la plupart des sources, les diurétiques sont déconseillés pendant la grossesse en raison de la diminution du volume sanguin circulant. Les diurétiques sont certainement à éviter dans les situations où la perfusion utéro-placentaire est déjà diminuée (p.ex. en cas de pré-éclampsie, de retard de croissance intra-utérin). Chez les femmes dont l'hypertension était déjà traitée avant leur grossesse par un thiazide ou un diurétique apparenté à faibles doses, ce traitement peut être poursuivi pendant la grossesse.
- Pour les autres antihypertenseurs, les données concernant l'utilisation pendant la grossesse sont insuffisantes.
- Les nouveau-nés dont la mère est traitée par des antihypertenseurs doivent être suivis de près, en particulier pendant les premiers jours de vie et en période d'allaitement.
- Allaitement
 - Sont considérés comme sûrs:
 - les β -bloquants labétalol, métoprolol et propranolol
 - les antagonistes du calcium nifédipine et nicardipine
 - les IECA captopril, énalapril et quinapril
 - la méthyldopa
 - Les diurétiques peuvent diminuer la lactation.

Interactions

Avec tous les antihypertenseurs:

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, lors de l'association de plusieurs antihypertenseurs, de l'association à des dérivés nitrés, à la molsidomine, aux inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, à la lévodopa ou à l'alcool et en cas d'hypovolémie.
- Les AINS peuvent inhiber l'effet des antihypertenseurs.

Précautions particulières

- Le choix d'un antihypertenseur à longue durée d'action permet une seule prise journalière. Lorsque l'antihypertenseur est administré en une seule prise journalière, il convient de s'assurer qu'une diminution suffisante de la pression artérielle sur 24 heures est bien obtenue: à cette fin, on mesure la pression artérielle juste avant la prise suivante du médicament. En cas de doute, une mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures peut être utile.
- La prise d'antihypertenseurs au coucher, plutôt que le matin, est susceptible de réduire l'incidence des événements cardio-vasculaires. Cet effet doit encore être confirmé et il n'est pas clair s'il concerne tous les patients et toutes les classes d'antihypertenseurs; cet effet positif a principalement été documenté pour les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine [*voir Folia d'avril 2020*].
- Attention à l'hypotension orthostatique, surtout en cas d'hypovolémie et à l'instauration du traitement (première dose), en particulier avec les α -bloquants, les IECA, les sartans et les vasodilatateurs. Augmenter la dose progressivement, en particulier chez les personnes âgées.



1.1.1. Alpha-bloquants

Parmi les α -bloquants disponibles en Belgique, il n'y a plus d' α -bloquant dont l'indication se limite à l'hypertension. Les α -bloquants sont surtout utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate (*voir 7.2.1.*). Parmi les α -bloquants abordés au point 7.2.1., seule la térazosine est également enregistrée pour le traitement de l'hypertension.

Positionnement

- *Voir 1.1.*
- La place des α -bloquants dans le traitement de l'hypertension est limitée (observation d'une augmentation de la mortalité due à l'insuffisance cardiaque, en comparaison avec les antihypertenseurs qui constituent actuellement le premier choix). Dans les guides de pratique clinique actuels, ils sont seulement proposés, en association à d'autres antihypertenseurs, en cas d'hypertension réfractaire.

Indications (synthèse du RCP)

- Hypertension (*voir la rubrique "Positionnement"*).

Contre-indications

- Antécédents d'hypotension orthostatique ou de syncope.

Effets indésirables

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, avec risque de tachycardie réflexe et d'hypoperfusion cérébrale, rénale et coronarienne, surtout chez les personnes âgées.
- Rétention hydrosodée et œdème, fatigue et somnolence, céphalées, vertiges.
- Dysfonction érectile et troubles de l'éjaculation.
- Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (Floppy Iris Syndrome) lors d'une opération de la cataracte.
- Réactions allergiques (prurit, éruptions cutanées, rarement angioœdème).

Grossesse et allaitement

- Pour la prise en charge de l'hypertension pendant la grossesse, *voir la rubrique "Grossesse et allaitement"* du chapitre 1.1.

Interactions

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, en cas d'association de plusieurs antihypertenseurs, ou en cas d'administration concomitante de dérivés nitrés, de molsidomine, d'inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, de lévodopa ou d'alcool, et en cas d'hypovolémie.
- Les AINS peuvent diminuer l'effet des médicaments antihypertenseurs.

Précautions particulières

- *Voir 1.1.*

1.1.2. Antihypertenseurs centraux

Positionnement

- *Voir 1.1.*
- La place des antihypertenseurs centraux dans la prise en charge de l'hypertension artérielle est limitée, leur impact sur la morbidité et la mortalité étant peu documenté.
- La méthyl dopa est traditionnellement utilisée en cas d'hypertension artérielle pendant la grossesse. En général, le médicament est bien toléré, mais il faut tenir compte de ses effets indésirables potentiellement graves. Pour la prise en charge de l'hypertension pendant la grossesse, *voir la rubrique*



"Grossesse et allaitement" du chapitre 1.1.

- La clonidine est aussi utilisée en anesthésie générale (indication qui ne figure pas dans le RCP).

Indications (synthèse du RCP)

- Hypertension ne répondant pas suffisamment à d'autres médicaments.

Contre-indications

- Clonidine: troubles de la conduction cardiaque avec bradycardie.
- Méthylidopa: dépression; affection hépatique aiguë (RCP).
- Moxonidine: troubles de la conduction cardiaque avec bradycardie, insuffisance cardiaque sévère.

Effets indésirables

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, avec risque de tachycardie réflexe et d'hypoperfusion cérébrale, rénale et coronarienne, surtout chez les personnes âgées.
- Clonidine: sédation, sécheresse buccale, nausées, constipation, vertiges, céphalées, dépression, troubles du sommeil, dysfonction érectile, hypotension orthostatique, hypertension de rebond en cas d'arrêt brutal du traitement, augmentation transitoire de la pression artérielle en cas d'injection intraveineuse rapide.
- Méthylidopa: sédation, asthénie, céphalées, dépression, troubles hépatiques, bradycardie, hypotension orthostatique, rétention hydrosodée, œdème, anémie hémolytique avec test de Coombs positif.
- Moxonidine: sédation, asthénie, sécheresse buccale, vertiges, hypertension de rebond en cas d'arrêt brutal du traitement, mortalité accrue chez les patients insuffisants cardiaques.

Grossesse et allaitement

- Pour la prise en charge de l'hypertension pendant la grossesse, voir la rubrique "Grossesse et allaitement" du chapitre 1.1.

Interactions

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, en cas d'association de plusieurs antihypertenseurs, ou en cas d'administration concomitante de dérivés nitrés, de molsidomine, d'inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, de lévodopa ou d'alcool, et en cas d'hypovolémie.
- Les AINS peuvent diminuer l'effet des médicaments antihypertenseurs.
- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments ayant un effet sédatif ou à l'alcool.
- Diminution de l'effet des antihypertenseurs centraux par la plupart des antidépresseurs tricycliques et apparentés.
- Clonidine (et peut-être aussi la moxonidine): risque accru d'hypertension de rebond en cas d'arrêt brutal du traitement chez les patients qui utilisent en outre un β -bloquant.
- La clonidine est un substrat du CYP2D6 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Voir 1.1.

1.1.3. Vasodilatateurs

Positionnement

- Voir 1.1.
- La place des vasodilatateurs dans le traitement de l'hypertension est limitée.
- L'hydralazine et la dihydralazine ne sont pas disponibles comme spécialités en Belgique, mais elles sont parfois utilisées (préparées en magistrale ou importées de l'étranger (voir Intro.2.2.12.)) dans le traitement des crises hypertensives et en cas d'hypertension ne répondant pas suffisamment aux autres antihypertenseurs.



- Lurapidil possède des propriétés alpha-bloquantes en plus de ses propriétés vasodilatatrices. Il est parfois utilisé dans les crises hypertensives et en cas d'hypertension périopératoire (par voie i.v.).

Effets indésirables

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, avec risque de tachycardie réflexe et d'hypoperfusion cérébrale, rénale et coronarienne, surtout chez les personnes âgées.
- Rétention hydrosodée et œdème.
- Hydralazine: aussi syndrome pseudo-lupique (après un traitement prolongé à forte dose).

Grossesse et allaitement

- L'hydralazine était autrefois utilisée dans l'hypertension sévère pendant la grossesse, mais cette utilisation a été abandonnée. Pour la prise en charge de l'hypertension pendant la grossesse, voir la rubrique "Grossesse et allaitement" du chapitre 1.1.

Interactions

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, en cas d'association de plusieurs antihypertenseurs, ou en cas d'administration concomitante de dérivés nitrés, de molsidomine, d'inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, de lévodopa ou d'alcool, et en cas d'hypovolémie.
- Les AINS peuvent diminuer l'effet des médicaments antihypertenseurs.

Précautions particulières

- Voir 1.1.

1.1.4. Associations

Positionnement

- De telles associations fixes ne permettent pas d'ajuster individuellement la dose de chacun des principes actifs, mais elles facilitent probablement l'observance thérapeutique. En cas d'intolérance, il est souvent difficile de savoir quel composant est en cause.
- Ces associations sont souvent plus coûteuses que les deux ou trois composants pris séparément.
- Certains guides de pratique clinique conseillent d'utiliser des associations en traitement initial, mais cette recommandation n'est pas suffisamment étayée par des données d'études [voir Folia de mars 2019].

Indications (synthèse du RCP)

- Hypertension, lorsque l'utilisation concomitante de deux antihypertenseurs ou plus s'avère nécessaire (voir 1.1.).
- Pour certaines associations, également: maladie coronarienne stable (angine de poitrine stable, post-infarctus; voir 1.2.) et insuffisance cardiaque chronique (voir 1.3.).

Contre-indications, effets indésirables et précautions particulières

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, avec risque de tachycardie réflexe et d'hypoperfusion cérébrale, rénale et coronarienne, surtout chez les personnes âgées.
- Ceux de chaque substance (voir 1.4., 1.5., 1.6. et 1.7.).
- Pour de nombreuses associations, l'insuffisance rénale sévère et l'insuffisance hépatique (sévère) sont mentionnées comme contre-indications dans les RCP.

Grossesse et allaitement

- Pour la prise en charge de l'hypertension pendant la grossesse, voir la rubrique "Grossesse et allaitement" du chapitre 1.1.
- **Les IECA et les sartans sont contre-indiqués pendant toute la durée de la grossesse (voir Folia de février**



2012, 1.7.1. et 1.7.2.).

Interactions

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, en cas d'association de plusieurs antihypertenseurs, ou en cas d'administration concomitante de dérivés nitrés, de molsidomine, d'inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, de lévodopa ou d'alcool, et en cas d'hypovolémie.
- Les AINS peuvent diminuer l'effet des médicaments antihypertenseurs.

Posologie

- Certaines associations contiennent des doses de principes actifs plus faibles que celles utilisées en monothérapie, afin de réduire le risque d'effets indésirables; d'autres associations contiennent les doses habituelles et sont utilisées pour le traitement de l'hypertension sévère. Nous ne proposons pas de posologie ci-dessous; tous ces produits sont généralement à prendre une fois par jour.

1.2. Angine de poitrine

Dans le traitement médicamenteux de l'angine de poitrine, il convient de privilégier les médicaments qui diminuent aussi la morbidité ou la mortalité cardiaque:

- β -bloquants (*voir 1.5.*)
- antagonistes du calcium (*voir 1.6.*).

Les médicaments dont le bénéfice n'a pas été prouvé à long terme ont une place plus limitée:

- les dérivés nitrés
- la molsidomine
- l'ivabradine
- la ranolazine.

Les β -bloquants et les antagonistes du calcium ayant plusieurs indications majeures, ils font l'objet de chapitres distincts.

Positionnement

- Angor instable
 - L'angor instable est une urgence qui nécessite une hospitalisation. Il est nécessaire d'administrer immédiatement des médicaments anti-ischémiques (dérivés nitrés par voie i.v. et β -bloquants), des antiagrégants (acide acétylsalicylique et un inhibiteur du récepteur P2Y) et des anticoagulants (héparines, fondaparinux ou bivaluridine). Parfois, une revascularisation rapide (ACTP ou PAC) est également nécessaire. Si le traitement antiagrégant est déjà commencé à domicile, il doit se faire avec une forme rapidement soluble d'acide acétylsalicylique (160 à 300 mg, *voir 2.1.1.1.*).
- Crise aiguë d'angine de poitrine ou prévention d'une crise avant un effort ou un stress
 - Administration sublinguale d'un dérivé nitré (*voir 1.2.1.1.*).
- Traitement d'entretien de l'angor stable
 - Les β -bloquants (*voir 1.5.*) et les antagonistes du calcium (*voir 1.6.*) sont les mieux documentés et ont, outre leur effet symptomatique, un bénéfice à long terme sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires.
 - Les dérivés nitrés, la molsidomine, l'ivabradine et la ranolazine sont aussi utilisés; pour ces médicaments, seul le bénéfice symptomatique est prouvé.
 - La molsidomine est très peu étudiée; elle possède quelques propriétés des dérivés nitrés. Il n'y a aucune preuve de bénéfice en termes de morbidité et de mortalité.
 - L'ivabradine exerce un effet bradycardisant en agissant directement sur le nœud sinusal, et n'a donc un effet que chez les patients en rythme sinusal. Aucun bénéfice sur la morbidité et la mortalité n'a été observé à long terme.
 - La ranolazine, en association avec un traitement antiangoreux standard, ne présente qu'un effet



modeste sur la fréquence des crises d'angor. Elle n'apporte pas de bénéfice sur les événements cardio-vasculaires, la mortalité ou la qualité de vie. Son rapport bénéfice/risque est défavorable [voir *Folia d'avril 2021*].

- Dans l'ischémie myocardique silencieuse, on utilise des β -bloquants ou des antagonistes du calcium.
- Chez tous les patients angoreux stables et certainement après un syndrome coronarien aigu, l'administration d'acide acétylsalicylique (*voir 2.1.1.1*) et d'une statine (*voir 1.12.1*) sera également initiée en prévention secondaire (sauf contre-indications). Chez les patients qui sont déjà traités par un antiagrégant, un β -bloquant et un hypolipidémiant, un léger effet cardioprotecteur additionnel peut être obtenu avec les IECA ou les sartans.
- Chez les patients angoreux stables, une approche interventionnelle (stenting, pontage aorto-coronaire) induit un contrôle symptomatique légèrement meilleur que l'approche médicamenteuse, en particulier chez les patients dont les crises d'angor sont fréquentes. Toutefois, à long terme, on n'observe pas de bénéfice en termes de morbidité et de mortalité cardio-vasculaires [voir *Folia de mars 2021*].

1.2.1. Dérivés nitrés

Les dérivés nitrés entraînent une dilatation veineuse avec pour conséquence une diminution de la précharge; ils exercent aussi un effet vasodilatateur direct au niveau des artérioles et des artères coronaires.

Positionnement

- *Voir 1.2.*
- *Voie sublinguale.* Le dinitrate d'isosorbide peut être donné par voie sublinguale au moment d'une crise d'angine de poitrine ou avant un effort susceptible de déclencher une crise, ou dans l'œdème aigu du poumon.
- *Voie orale.* Le dinitrate d'isosorbide est administré par voie orale de manière chronique en prévention d'une crise aiguë d'angine de poitrine.
- *Voie transdermique.* En prévention des crises d'angine de poitrine, la nitroglycérine peut être administrée au moyen d'un système transdermique à libération contrôlée. La quantité à appliquer doit être déterminée individuellement, et le système transdermique doit être retiré pendant au moins 8 heures par jour.
- *Perfusion intraveineuse.* Administrés en perfusion intraveineuse, les dérivés nitrés peuvent entraîner une amélioration hémodynamique en cas d'insuffisance cardiaque grave; ils ont aussi une place limitée dans l'angor instable, et dans la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.

Indications (synthèse du RCP)

- Angine de poitrine.
- Insuffisance cardiaque gauche.
- Infarctus aigu du myocarde (uniquement dans le RCP de la forme intraveineuse).

Contre-indications

- Hypotension et choc.
- Cardiomyopathie obstructive, sténose aortique et/ou sténose mitrale.
- Augmentation de la pression intracrânienne.

Effets indésirables

- Céphalées (surtout au début du traitement), hypotension orthostatique (surtout en cas d'hypovolémie).
- Systèmes transdermiques: aussi irritation cutanée.

Interactions

- Hypotension en cas d'association à des médicaments antihypertenseurs ou à l'alcool.
- Hypotension sévère en cas d'association à un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (*voir 7.3.1*) ou



au riociguat (*voir 1.13.*).

Précautions particulières

- Avec des doses élevées et lors des premières administrations, il faut recommander au patient de prendre les dérivés nitrés à usage sublingual en position assise ou couchée étant donné le risque d'hypotension, de tachycardie réflexe et de syncope.
- Pour la voie sublinguale: expliquer clairement au patient qu'un contact étroit du médicament avec les muqueuses buccales est nécessaire.
- En cas d'effet insuffisant des dérivés nitrés administrés par voie sublinguale, le patient doit demander un avis médical urgent.
- En utilisation chronique, les dérivés nitrés sont soumis à un phénomène de tolérance, avec diminution de leur efficacité, surtout en cas de concentrations plasmatiques élevées ininterrompues, comme c'est le cas lors de l'usage de préparations transdermiques et en cas d'usage intraveineux. Des périodes intermittentes sans dérivés nitrés sont alors généralement introduites, p.ex. en ne donnant pas de dose le soir ou en retirant le système transdermique pendant au moins 8 heures.
- Les systèmes transdermiques à base de nitroglycérine ne peuvent pas être découpés, à moins que cela ne soit explicitement mentionné dans le RCP.
- La plupart des systèmes transdermiques doivent être retirés du thorax en cas de défibrillation, de cardioversion électrique ou de diathermie. Pour des raisons de sécurité, il est préférable de consulter le RCP.

1.2.1.1. Voie sublinguale et/ou orale

1.2.1.2. Voie transdermique

1.2.1.3. Voie intraveineuse

1.2.2. Molsidomine

Positionnement

- *Voir 1.2.*
- La molsidomine est très peu étudiée; elle possède quelques propriétés des dérivés nitrés. Il n'y a aucune preuve de bénéfice en termes de morbidité et de mortalité.

Indications (synthèse du RCP)

- Angine de poitrine, traitement chronique.

Contre-indications, effets indésirables, interactions et précautions particulières

- Ceux des dérivés nitrés (*voir 1.2.1.*): l'apparition d'une tolérance ne peut être exclue.

1.2.3. Ivabradine

Positionnement

- *Voir Folia de janvier 2015.*
- L'ivabradine exerce un effet bradycardisant en agissant directement sur le nœud sinusal, et n'a donc un effet que chez les patients en rythme sinusal.
- Le rapport bénéfice/risque de l'ivabradine n'est pas clair:
 - Dans l'angine de poitrine, aucun bénéfice sur la morbidité et la mortalité n'a été observé à long terme



(voir 1.2.)

- Dans l'insuffisance cardiaque, le nombre d'hospitalisations diminue mais il n'y a pas d'effet sur d'autres morbidités ni sur la mortalité (voir 1.3.).

Indications (synthèse du RCP)

- Angine de poitrine: traitement d'entretien en cas d'intolérance ou de contre-indication aux β -bloquants, ou en association aux β -bloquants si leur efficacité est insuffisante chez les patients en rythme sinusal dont la fréquence cardiaque est ≥ 70 battements/min.
- Insuffisance cardiaque chronique (de classe NYHA II à IV) avec dysfonction systolique, en association au traitement standard ou en cas de contre-indication aux β -bloquants, chez les patients en rythme sinusal dont la fréquence cardiaque est ≥ 75 battements/min.

Contre-indications

- Fréquence cardiaque < 70 battements/min.
- Maladie du nœud sinusal, bloc sino-auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième et troisième degré, dépendance au stimulateur cardiaque.
- Phase aiguë de l'infarctus du myocarde ou de l'accident vasculaire cérébral; angor instable.
- Insuffisance cardiaque instable ou aiguë, choc cardiogénique.
- Hypotension sévère ($< 90/50$ mmHg).
- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).
- Utilisation simultanée du diltiazem ou du vérapamil.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, extrasystoles ventriculaires, fibrillation auriculaire.
- Phosphènes (flash lumineux), vue trouble.

Grossesse et allaitement

- Des études sur l'ivabradine chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène. Les données chez l'humain sont trop limitées pour pouvoir se prononcer..

Interactions

- Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à des médicaments allongeant l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.), dû à l'effet bradycardisant de l'ivabradine.
- Risque de bradycardie sévère en cas d'association avec des β -bloquants, le vérapamil ou le diltiazem.
- L'ivabradine est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

1.2.4. Ranolazine

Positionnement

- Voir 1.2.
- La ranolazine, en association avec un traitement antiangoreux standard, ne présente qu'un effet modeste sur la fréquence des crises d'angor. Elle n'apporte pas de bénéfice sur les événements cardio-vasculaires, la mortalité ou la qualité de vie. Son rapport bénéfice/risque est défavorable [voir Folia april 2021].

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement symptomatique, en association, de l'angor stable, en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux antiangoreux de première intention.



Contre-indications

- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique modérée (RCP).

Effets indésirables

- Les effets indésirables de la ranolazine sont dose-dépendants: vertiges, céphalées, troubles gastro-intestinaux, asthénie.
- Léger allongement dose-dépendant de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).

Interactions

- Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- La ranolazine est substrat et inhibiteur du CYP3A4, du CYP2D6 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- La prudence est recommandée en cas de titration de dose chez l'insuffisant rénal léger à modéré, ainsi que chez l'insuffisant hépatique léger.

Administration et posologie

- Débuter avec 750 mg p.j. en 2 prises, à augmenter progressivement jusqu'à maximum 1500 mg p.j. en 2 prises

1.3. Insuffisance cardiaque

Le traitement de fond médicamenteux de l'insuffisance cardiaque comprend:

- les diurétiques (thiazides, diurétiques de l'anse, *voir 1.4.*)
- les IECA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, *voir 1.7.1.*) ou les sartans (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, *voir 1.7.2.*)
- les β -bloquants (documenté avec le bisoprolol, le carvedilol, le métoprolol et le nébivolol, *voir 1.5.*).

Chez les patients dont les symptômes persistent sous un tel traitement de fond, peuvent être ajoutés:

- un antagoniste de l'aldostérone (*voir 1.4.*)
- une gliflozine (ou inhibiteur du SGLT2, *voir 5.1.8.*)
- le complexe sacubitril/valsartan (à la place de l'IECA ou du sartan)

Ont une place plus limitée:

- les dérivés nitrés (*voir 1.2.1.*)
- la dobutamine (*voir 1.9.*)
- les glycosides digitaliques
- l'ivabradine (*voir 1.2.3.*)
- le lévosimendan
- la milrinone

Les diurétiques, les β -bloquants, les IECA et les sartans ayant plusieurs indications majeures, ils font l'objet de chapitres distincts.

Positionnement

- *Voir Folia de mars 2014.*
- Insuffisance cardiaque aiguë
 - L'insuffisance cardiaque aiguë est une urgence qui nécessite l'administration de diurétiques de l'anse par voie parentérale et de dérivés nitrés par voie sublinguale. La morphine est administrée en ambulatoire uniquement en cas d'anxiété, de douleur ou de détresse, et l'oxygène est administré en



cas de baisse de la saturation en oxygène. En milieu hospitalier, il y a aussi une place pour l'utilisation intraveineuse de dérivés nitrés, de milrinone, de lévosimendan, de dobutamine ou de digoxine (seulement en cas d'insuffisance cardiaque associée à une FA avec réponse ventriculaire rapide).

- Insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection réduite
 - Les diurétiques soulagent les symptômes liés à la rétention hydrosodée dans l'insuffisance cardiaque chronique. En général, les diurétiques de l'anse sont préférés dans cette indication en raison de leur effet diurétique plus puissant. Il convient d'utiliser la dose minimale efficace du diurétique; à cette fin, il est utile de peser régulièrement le patient.
 - Les IECA augmentent la qualité de vie et l'espérance de vie du patient.
 - Les β -bloquants sont associés aux IECA dans le palier suivant: ils améliorent aussi la qualité de vie et l'espérance de vie.
 - Il faut essayer d'atteindre progressivement les doses habituelles d'IECA et de β -bloquants, dans la mesure où elles sont tolérées.
 - Les sartans sont seulement indiqués dans l'insuffisance cardiaque lorsque les IECA ne sont pas supportés (p.ex. en raison d'une toux). L'association d'un IECA et d'un sartan est déconseillée: aucune donnée ne prouve sa plus-value par rapport à un IECA en monothérapie en termes de morbidité ou de mortalité, et le risque de complications (insuffisance rénale, hyperkaliémie) est accru [voir *Folia de septembre 2013*].
 - Le complexe sacubitril/valsartan peut être envisagé dans une population sélectionnée en remplacement d'un IECA ou d'un sartan (voir 1.3.2. et *Folia de décembre 2016*). Certains guides de pratique clinique le proposent également en traitement initial, à la place d'un IECA ou d'un sartan, mais ceci est peu étayé par des données d'études.
 - Un antagoniste de l'aldostérone (spironolactone ou éplérénone) peut également être associé chez les patients dont les plaintes persistent.
 - Chez les patients dont les symptômes persistent sous un traitement de fond adéquat avec un IECA ou un sartan et un β -bloquant, certaines gliflozines (voir 5.1.8.) semblent également avoir un effet positif sur le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque, et peut-être aussi sur la mortalité cardio-vasculaire, aussi bien chez les diabétiques que les non-diabétiques. Leur place exacte dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, reste à déterminer [voir *Folia de février 2021*]. Dans certains guides de pratique clinique, elles sont déjà intégrées dans le traitement de fond de tous les patients souffrant d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, bien qu'elles n'aient été étudiées qu'en complément d'un traitement existant chez des patients dont les symptômes persistaient sous le traitement existant.
 - L'association d'ivabradine (voir 1.2.3.) peut être envisagée en présence d'une fréquence cardiaque ≥ 75 battements/minute et d'un rythme sinusal. Le nombre d'hospitalisations diminue mais il n'y a pas d'effet sur d'autres morbidités ni sur la mortalité; le rapport bénéfice/risque n'est pas clair [voir *Folia de janvier 2013 et Folia de janvier 2015*].
 - La place des dérivés nitrés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique est controversée.
 - Les glycosides digitaliques n'ont pas d'effet prouvé sur la mortalité.
 - Chez les patients traités par un IECA, un sartan ou le complexe sacubitril/valsartan, il convient de suivre de près la fonction rénale et la kaliémie, surtout en cas d'administration concomitante d'un antagoniste de l'aldostérone.
 - Pour éviter une hypotension, tout médicament doit être initié à faible dose puis augmentée très progressivement. Ceci vaut particulièrement pour les β -bloquants utilisés dans cette indication.
- Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée:
 - Les diurétiques sont associés à un effet sur les symptômes de surcharge liquidienne.
 - Un effet positif sur les symptômes d'insuffisance cardiaque et/ou sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, a été suggéré pour plusieurs médicaments (β -bloquants, IECA, sartans, complexe sacubitril/valsartan, spironolactone et gliflozines). Aucune classe de médicaments n'a été



associée à un effet positif sur la survie dans cette pathologie [voir *Folia de mars 2014, Folia de décembre 2014, Folia de décembre 2020 et Folia de mai 2022*].

- Le traitement doit être axé sur le contrôle de la tension artérielle et l'équilibre hydrique, et sur la détection et le traitement adéquat des comorbidités, telles que coronaropathie, fibrillation auriculaire, obésité, diabète, insuffisance rénale et hypertension pulmonaire [voir *Folia de décembre 2020*].

1.3.1. Glycosides digitaliques

Positionnement

- Voir 1.3.
- La digoxine n'a plus qu'une place très limitée dans la prise en charge des patients atteints d'insuffisance cardiaque (voir 1.3.); elle est parfois encore utilisée dans la fibrillation auriculaire et le flutter auriculaire pour ralentir la fréquence ventriculaire, mais les β -bloquants ou les antagonistes du calcium vérapamil ou diltiazem sont mieux documentés et leur utilisation est plus sûre (voir 1.8.).
- La métildigoxine a probablement les mêmes propriétés, effets indésirables et interactions que la digoxine, mais la digoxine est beaucoup mieux documentée et bénéficie d'un recul d'utilisation beaucoup plus long.

Indications (synthèse du RCP)

- Fibrillation auriculaire: pour ralentir un rythme ventriculaire rapide (*rate control*, c.-à-d. ralentissement de la fréquence ventriculaire, sans remise en rythme sinusal, voir 1.8.) ou en cas d'insuffisance cardiaque symptomatique due à la fibrillation auriculaire.
- Insuffisance cardiaque grave en cas de réponse insuffisante à d'autres médicaments.

Contre-indications

- Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré.
- Cardiomyopathie obstructive.
- Tachycardie réciproque en cas de syndrome de Wolff-Parkinson-White.
- Tachycardie ventriculaire.
- Fibrillation auriculaire et flutter auriculaire avec rythme ventriculaire lent.
- Digoxine: insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- **La digoxine et la métildigoxine ont une marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Nausées, diarrhée et autres troubles gastro-intestinaux.
- Troubles du rythme et de la conduction (entre autres extrasystoles ventriculaires, tachycardie ventriculaire, tachycardie auriculaire avec bloc auriculo-ventriculaire) avec risque accru en cas d'hypokaliémie.
- Manifestations neurologiques (vertiges, dépression, agitation), troubles visuels (entre autres perturbation de la vision des couleurs).

Interactions

- Augmentation de la sensibilité aux glycosides digitaliques par des médicaments diminuant la kaliémie (p.ex. diurétiques augmentant la perte de potassium, corticostéroïdes) ou augmentant la calcémie (entre autres vitamine D).
- Diminution de l'absorption des glycosides digitaliques par les adsorbants (p.ex. colestipol, colestyramine, kaolin); un intervalle de quelques heures entre les prises est indiqué.
- La digoxine est un substrat de la P-gp (voir *Tableau Id. dans Intro.6.3.*), avec entre autres augmentation des concentrations plasmatiques de la digoxine par l'amiodarone, la ciclosporine, la clarithromycine,



l'itraconazole et le vérapamil, et diminution des concentrations plasmatiques de la digoxine par la rifampicine et le millepertuis.

Précautions particulières

- **La marge thérapeutique-toxique est étroite.** La détermination des concentrations plasmatiques de la digoxine (recommandations actuelles: de préférence entre 0,5 et 0,9 ng/ml, ne dépassant pas 1,2 ng/ml) est indiquée, en particulier chez les patients en insuffisance rénale.
- L'absorption de la digoxine est incomplète et variable: les différences d'absorption peuvent être dues à la forme galénique ou à des interactions.
- La plupart des cas de toxicité digitalique sont dus à des interactions ou à des doses trop élevées. En cas d'insuffisance rénale, les doses doivent être réduites. Chez les personnes âgées, la fonction rénale est toujours altérée, et la dose doit être réduite dans tous les cas.
- En cas d'intoxication digitalique mettant la vie en danger, on utilise des anticorps antidigoxine (*voir 20.1.1.1.*).

Administration

- La digoxine est en principe administrée par voie orale; ce n'est qu'en cas d'urgence ou de difficultés d'absorption que la voie intraveineuse se justifie.
- La décision d'administrer ou non une dose de charge dépend de la vitesse à laquelle on souhaite digitaliser le patient. Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, l'administration d'une dose de charge n'est certainement plus pratiquée, en raison du risque de toxicité et étant donné qu'en cas d'urgence d'autres médicaments (p.ex. des diurétiques) sont indiqués.

1.3.2. Complexe sacubitril/valsartan

Le sacubitril est un inhibiteur de la néprilysine, une enzyme qui dégrade entre autres les peptides natriurétiques. Ceci entraîne une diminution de la pression artérielle, une vasodilatation et une augmentation de la diurèse. Le valsartan est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (*voir 1.7.2.*). Sous cette forme, la biodisponibilité du valsartan est supérieure à celle du valsartan en préparation monocomposée.

Positionnement

- *Voir 1.3.*
- La plus-value du complexe sacubitril/valsartan en termes de mortalité globale et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque par rapport à un IECA (ou un sartan) n'a été démontrée que dans une seule étude chez des patients présentant des symptômes persistants d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite sous traitement standard aux doses maximales, mais c'était au prix d'une augmentation encore plus importante du risque d'hypotension et d'angioedème. Les personnes âgées et les patients insuffisants cardiaques graves étaient sous-représentés dans cette étude [*voir Folia de décembre 2016*]. Il existe peu de données sur des critères d'évaluation cardio-vasculaires, en ce qui concerne la plus-value du complexe chez les patients dont l'insuffisance cardiaque vient d'être diagnostiquée, les patients n'ayant pas reçu de traitement standard optimisé préalable ou les patients asymptomatiques sous traitement standard optimisé.
- Chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (*voir 1.3.*), le complexe sacubitril/valsartan ne s'avérait pas supérieur à un sartan en monothérapie.

Indications (synthèse du RCP)

- Insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection réduite.

Contre-indications

- Celles des sartans: grossesse, hyperkaliémie, sténose bilatérale des artères rénales ou sténose sur rein unique.



- Utilisation concomitante d'un IECA ou un sartan.
- Antécédents d'angioedème.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Ceux des IECA (*voir 1.7.1.*), à l'exception de la toux.
- Risque accru d'hypotension et d'angioedème.

Interactions

- Celles des sartans (*voir 1.7.2.*).

Précautions particulières

- Celles des sartans (*voir 1.7.2.*).
- En raison du risque accru d'angioedème, il est recommandé d'attendre 36 heures après l'arrêt d'un IECA avant de débiter la prise de sacubitril/valsartan et vice versa.

Grossesse et allaitement

- **Les sartans, par analogie avec les IECA, sont contre-indiqués pendant toute la durée de la grossesse (risque d'insuffisance rénale, d'anurie, d'hypotension, d'oligohydramnios, d'hypoplasie pulmonaire et d'autres malformations chez le fœtus).**

1.3.3. Milrinone

La milrinone est un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 3; elle exerce un effet inotrope positif et possède des propriétés vasodilatatrices.

Positionnement

- *Voir 1.3.*
- La place de la milrinone est très limitée (uniquement en contexte hospitalier), en raison de la possibilité d'effets indésirables très graves.

Indications (synthèse du RCP)

- Insuffisance cardiaque aiguë grave ne répondant pas au traitement.

Effets indésirables

- Arythmies ventriculaires et supraventriculaires, hypotension.
- Rare: fibrillation ventriculaire, angine de poitrine, bronchospasme, choc anaphylactique.

Précautions particulières

- Une surveillance continue s'impose.

1.3.4. Lévosimendan

Le lévosimendan est un stimulant cardiaque qui exerce un effet inotrope positif et vasodilatateur. Il agit par une sensibilisation de la troponine C au calcium, et inhibe aussi, à doses élevées, les phosphodiesterases de type 3.

Positionnement

- *Voir 1.3.*
- La place du lévosimendan est très limitée (uniquement en contexte hospitalier), en raison de la possibilité d'effets indésirables très graves.



Indications (synthèse du RCP)

- Décompensation aiguë d'une insuffisance cardiaque sévère chronique ne répondant pas aux traitements conventionnels.

Contre-indications

- Insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Fréquent: arythmies ventriculaires allant jusqu'à une tachycardie ventriculaire, arythmies supraventriculaires, hypotension, hypokaliémie, ischémie myocardique, céphalées, troubles gastro-intestinaux.

Précautions particulières

- Une surveillance continue s'impose.

1.4. Diurétiques

Médicaments abordés dans ce chapitre:

- diurétiques augmentant la perte de potassium (thiazides et apparentés, diurétiques de l'anse)
- diurétiques d'épargne potassique (antagonistes de l'aldostérone et autres)
- inhibiteurs de l'anhydrase carbonique
- associations d'un diurétique d'épargne potassique à un diurétique augmentant la perte de potassium.

Les associations de diurétiques et d'autres médicaments utilisés dans l'hypertension sont décrites au point 1.1.4.

Positionnement

- Les diurétiques sont utilisés dans la rétention hydrosodée et l'œdème, p.ex. en cas d'insuffisance cardiaque (*voir 1.3.*).
- Thiazides et apparentés: ces diurétiques diminuent la morbidité et la mortalité dans l'hypertension (*voir 1.1.*). Chez les patients qui présentent une hypertension non compliquée, un diurétique thiazidique ou un diurétique apparenté à faible dose en traitement initial est un choix correct, vu les nombreuses études à ce sujet, les effets indésirables limités et le faible coût [*voir Folia d'avril 2020*]. Ceci vaut également en cas d'hypertension systolique chez les patients âgés. L'effet antihypertenseur des diurétiques persiste, même si l'effet diurétique n'est plus perceptible après quelques semaines.
- Les diurétiques de l'anse, en raison de leur effet rapide et puissant, sont moins adaptés pour le traitement de l'hypertension, sauf en présence d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine $\leq 30\text{ ml/min}$). Ils sont principalement utilisés en cas d'insuffisance cardiaque.
- Les diurétiques d'épargne potassique
 - Il n'y a pas d'études ayant évalué les diurétiques d'épargne potassique en monothérapie dans le traitement initial de l'hypertension.
 - La spironolactone est parfois utilisée comme traitement adjuvant en cas d'hypertension résistante à plusieurs antihypertenseurs.
 - Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque légère à sévère dont les symptômes persistent malgré un traitement associant un IECA et un β -bloquant, le traitement peut être complété par un antagoniste de l'aldostérone, moyennant une surveillance de la kaliémie.
- Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique: ils sont encore utilisés dans le mal d'altitude (indication non mentionnée dans le RCP) et dans la crise aiguë de glaucome, mais ne le sont plus dans le traitement chronique de l'hypertension ou de l'œdème.

Grossesse et allaitement

- Pour la prise en charge de l'hypertension pendant la grossesse, *voir la rubrique "Grossesse et allaitement"*



du chapitre 1.1.

- La plupart des sources déconseillent l'utilisation de diurétiques pendant la grossesse en raison de la diminution du volume sanguin circulant. Les diurétiques doivent particulièrement être évités dans les situations où la perfusion utéro-placentaire est déjà diminuée (p.ex. pré-éclampsie, retard de croissance intra-utérin).
- Chez les femmes avec une hypertension préexistante déjà traitée par un diurétique thiazidique ou apparenté à faibles doses, ce traitement peut être poursuivi pendant la grossesse.
- Allaitement: les diurétiques peuvent inhiber la lactation.

Précautions particulières

- Vérifier la kaliémie et la natrémie après 2 à 3 semaines de traitement, en particulier chez le sujet âgé.
- Lors d'épisodes aigus de déshydratation (diarrhée, vomissements, fièvre,...) qui durent plus de 24 heures, il faut envisager une réduction de la dose ou l'arrêt temporaire du diurétique pour éviter une atteinte rénale aiguë, en particulier chez les patients âgés ou vulnérables.

Posologie

- Dans le traitement de l'hypertension, de faibles doses sont utilisées.
- La dose journalière est généralement administrée en une seule prise; il est préférable de ne pas la prendre le soir ou juste avant le coucher, afin d'éviter une nycturie.

1.4.1. Diurétiques augmentant la perte de potassium

1.4.1.1. Thiazides et apparentés

Sous le nom de thiazides sont regroupés un certain nombre de diurétiques comprenant un noyau benzothiadiazine substitué par une fonction sulfonamide. Certaines molécules de structure différente (p.ex. la chlortalidone et l'indapamide) ont été reprises dans ce groupe étant donné que leurs effets sont comparables. L'hydrochlorothiazide est le seul thiazide commercialisé en Belgique, uniquement disponible sous forme d'association (*voir 1.1.4*). La chlortalidone et l'indapamide sont en revanche disponibles en monopréparation. Les thiazides et les substances apparentées entraînent une augmentation dose-dépendante de l'excrétion de sodium et d'eau.

Positionnement

- *Voir 1.4.*
- Prophylaxie de la lithiase oxalo-calcique (indication non mentionnée dans le RCP).

Indications (synthèse du RCP)

- Hypertension.
- Rétention hydrosodée, œdème.

Contre-indications

- Hypokaliémie, hyponatrémie, hypercalcémie.
- Allergie aux sulfamidés.
- Goutte active.
- Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Hypokaliémie avec sensation de faiblesse, paresthésies, crampes musculaires surtout au niveau des membres inférieurs (rare aux faibles doses recommandées dans l'hypertension), hyponatrémie, déficit en magnésium.
- Hyperuricémie (avec parfois crises de goutte).



- Augmentation de la résistance à l'insuline avec augmentation de la glycémie et hypertriglycéridémie, surtout à fortes doses. Il n'est pas clair quelle en est la pertinence clinique à long terme, étant donné que, malgré ces effets, les thiazides entraînent une diminution de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires, même chez les patients diabétiques.
- Troubles de l'érection.
- Rare: purpura thrombocytopénique, photosensibilisation; risque légèrement accru de carcinome basocellulaire et épidermoïde.

Grossesse et allaitement

- Voir 1.4.

Interactions

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, en cas d'association de plusieurs antihypertenseurs, ou en cas d'administration concomitante de dérivés nitrés, de molsidomine, d'inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, de lévodopa ou d'alcool, et en cas d'hypovolémie.
- Diminution de l'effet diurétique et antihypertenseur en cas d'association avec des AINS.
- Augmentation du risque de détérioration de la fonction rénale (avec augmentation du risque d'insuffisance rénale aiguë) en cas d'association à un AINS, un IECA ou un sartan, surtout en cas de sténose de l'artère rénale ou d'hypovolémie, et particulièrement en cas de traitement concomitant par un diurétique + AINS + IECA ou sartan.
- Risque accru de toxicité des digitaliques en cas d'hypokaliémie.
- Augmentation de la lithémie.
- Risque accru d'hypercalcémie en cas d'association au calcium ou à la vitamine D.

Précautions particulières

- Voir 1.4.
- Suivre la natrémie et la kaliémie, surtout chez les personnes âgées: aux faibles doses utilisées dans l'hypertension, les troubles électrolytiques ne posent généralement pas de problème.
- Les thiazides et apparentés sont moins efficaces en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

1.4.1.2. Diurétiques de l'anse

Les diurétiques de l'anse se distinguent des thiazides par un effet natriurétique maximal plus marqué et une excrétion plus importante de l'eau libre.

Positionnement

- Voir 1.4.
- Contrairement aux thiazides, les diurétiques de l'anse à doses élevées conservent leur action diurétique même en cas de diminution sévère de la fonction rénale.
- Hypercalcémie (conjointement à une hydratation) (indication non mentionnée dans le RCP).

Indications (synthèse du RCP)

- Œdème aigu du poumon (par voie intraveineuse ou par voie intramusculaire lorsque l'administration intraveineuse n'est pas possible).
- Hypertension (surtout en cas d'insuffisance rénale sévère).
- Rétention hydrosodée, œdème d'origine hépatique, rénale ou cardiaque.
- Stimulation de la diurèse en cas de fonction rénale fortement diminuée.

Contre-indications

- Hypokaliémie et hyponatrémie.



- Anurie.
- Encéphalopathie hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Hypokaliémie avec sensation de faiblesse, paresthésies, crampes musculaires surtout au niveau des membres inférieurs (rare aux faibles doses recommandées dans l'hypertension), hyponatrémie, déficit en magnésium, excrétion accrue de calcium.
- Hyperuricémie (avec parfois crises de goutte).
- Augmentation de la résistance à l'insuline avec augmentation de la glycémie et hypertriglycéridémie, surtout à fortes doses. La pertinence clinique à long terme n'en est pas claire.
- Troubles de l'érection.
- Ototoxicité à doses élevées.
- Rare: photosensibilisation, purpura thrombocytopénique.

Grossesse et allaitement

- Voir 1.4.

Interactions

- Diminution de l'effet diurétique et antihypertenseur en cas d'association à un AINS.
- Augmentation du risque de détérioration de la fonction rénale (avec risque d'insuffisance rénale aiguë) en cas d'association à un AINS, un IECA ou un sartan, surtout en cas de sténose de l'artère rénale ou d'hypovolémie, et particulièrement en cas de traitement concomitant par un diurétique + AINS + IECA ou sartan.
- Risque accru de toxicité des digitaliques en cas d'hypokaliémie.
- Augmentation de la lithémie.
- Risque accru de néphrotoxicité de certaines céphalosporines, et de néphro- et ototoxicité des aminoglycosides.
- Le torasémide est un substrat du CYP2C9 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Voir 1.4.
- Suivre la natrémie et la kaliémie, surtout en cas d'utilisation de fortes doses chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque ou de cirrhose hépatique, ainsi que chez les personnes âgées.
- Le furosémide est photosensible (ne pas l'exposer trop longtemps à la lumière).

1.4.2. Diurétiques d'épargne potassique

La spironolactone et l'éplérénone agissent par antagonisme de l'aldostérone; l'amiloride (disponible uniquement en association, voir 1.4.4.) agit par inhibition du canal sodique épithélial.

Positionnement

- Voir 1.4.
- La spironolactone bénéficie d'un recul d'utilisation beaucoup plus long que l'éplérénone qui est également beaucoup plus coûteuse.

Indications (synthèse du RCP)

- Éplérénone: insuffisance cardiaque avec dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection \leq 30%, ou \leq 40 % après un infarctus du myocarde).
- Spironolactone
 - Insuffisance cardiaque légère à sévère (classes NYHA II à IV) avec dysfonction ventriculaire gauche (voir 1.3.).



- Hypertension en cas d'efficacité insuffisante d'une association de plusieurs antihypertenseurs.
- Hyperaldostéronisme primaire et secondaire.
- Cirrhose avec ascite et œdème.

Contre-indications

- Hyperkaliémie préexistante.
- Insuffisance rénale sévère (RCP).
- Eplérénone: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Hyperkaliémie (*voir Intro.6.2.7.*)
- Troubles endocriniens (gynécomastie, aménorrhée, impuissance); probablement moins avec l'éplérénone.

Grossesse et allaitement

- *Voir 1.4.*

Interactions

- **Augmentation de la kaliémie en cas d'association à des suppléments potassiques ou à d'autres médicaments épargneurs de potassium (notamment AINS, triméthoprime (co-trimoxazole), héparines, IECA et sartans) (*voir Intro.6.2.7.*)**
- Risque accru d'altération de la fonction rénale en cas d'association à des AINS.
- L'éplérénone est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- *Voir 1.4.*
- Même avec les faibles doses de spironolactone et d'éplérénone utilisées dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, une hyperkaliémie peut survenir, vu que des IECA ou des sartans sont souvent utilisés concomitamment (*voir Intro.6.2.7.*).
- Insuffisance rénale modérée à sévère: risque accru d'hyperkaliémie.

1.4.3. Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

Positionnement

- Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ne sont plus utilisés dans le traitement chronique de l'hypertension ou d'œdèmes.
- Glaucome: les formes orales sont encore utilisées dans le glaucome aigu; les formes topiques (collyres) dans le traitement d'entretien du glaucome à angle ouvert (*voir 16.5.*).
- Le mal d'altitude [*voir Folia de mai 2019*] et l'hypertension intracrânienne bénigne sont des indications étayées qui ne figurent pas dans le RCP.

Indications (synthèse du RCP)

- Glaucome (surtout en cas de crise aiguë).

Contre-indications

- Hypokaliémie, hyponatrémie, acidose hyperchlorémique.
- Insuffisance surrénale.
- Glaucome à angle fermé (en cas d'administration prolongée).
- Allergie aux sulfamidés.
- Insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique (RCP).



Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux, effets centraux (agitation, dépression, sédation, paresthésies).
- Acidose métabolique et alcalinisation des urines, avec risque de lithiase rénale.
- Rare: troubles hématologiques (thrombocytopenie, anémie, agranulocytose), lésions cutanées sévères (allant jusqu'au syndrome de Stevens-Johnson et au syndrome de Lyell, comme avec d'autres sulfamidés), troubles électrolytiques.

Grossesse et allaitement

- Voir 1.4.

Interactions

- Acidose grave et toxicité centrale en cas d'association de salicylés à fortes doses.

1.4.4. Associations de diurétiques

Positionnement

- Pour les associations de diurétiques et d'autres antihypertenseurs, voir 1.1.4.
- Des diurétiques d'épargne potassique sont associés aux thiazides ou aux diurétiques de l'anse pour éviter l'hypokaliémie lors de l'utilisation de diurétiques augmentant la perte de potassium.
- Il n'existe plus d'association fixe d'un diurétique thiazidique et d'un diurétique d'épargne potassique en Belgique. La spironolactone et un diurétique thiazidique peuvent, si nécessaire, être prescrits séparément.
- Ces préparations peuvent entraîner les effets indésirables de leurs différents composants.

Contre-indications, effets indésirables, grossesse, allaitement, interactions et précautions particulières

- Voir 1.4.1.2. et 1.4.2.
- **Contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale sévère (RCP) (attention chez les personnes âgées), à cause du risque d'hyperkaliémie avec risque d'arythmies potentiellement fatales.**
- **L'association à des suppléments potassiques doit être évitée pour la même raison. L'administration concomitante d'autres médicaments épargneurs de potassium (notamment AINS, IECA, sartans, héparines et triméthoprim (co-trimoxazole)) doit se faire avec prudence (voir Intro.6.2.7).**

1.5. Bêta-bloquants

Les bêta-bloquants ralentissent le rythme cardiaque, diminuent la contractilité myocardique et réduisent les besoins en oxygène du myocarde. Ils provoquent une baisse graduelle de la pression artérielle.

Certaines propriétés pharmacologiques des β -bloquants ont une importance clinique.

- Cardiosélectivité (sélectivité β): l'acébutolol, l'aténolol, le bétaxolol, le bisoprolol, le céliprolol, l'esmolol, le métoprolol, le nébivolol. La cardiosélectivité est relative et diminue avec des doses plus élevées.
- Activité sympathicomimétique intrinsèque (ASI): l'acébutolol, le cartéolol (usage ophtalmologique uniquement), le céliprolol.
- Hydrophilie/lipophilie: l'aténolol, le cartéolol, le céliprolol, l'esmolol et le sotalol sont hydrophiles; l'acébutolol, le bétaxolol, le bisoprolol, le carvedilol, le labétalol, le métoprolol, le nébivolol, le propranolol et le timolol sont lipophiles.
- Effet vasodilatateur: le carvedilol, le céliprolol, le labétalol et le nébivolol.
- Également propriétés alpha-bloquantes: labétalol et carvedilol.
- Courte durée d'action: l'esmolol (administré en perfusion intraveineuse).
- Le sotalol est un β -bloquant mais il est discuté dans le chapitre sur les antiarythmiques (voir 1.8).



Positionnement

- *Hypertension (voir 1.1.):* les β -bloquants diminuent la morbidité et la mortalité dans l'hypertension. Les β -bloquants seraient moins efficaces en prévention des accidents cardio-vasculaires (surtout AVC) que les diurétiques, les antagonistes du calcium, les IECA ou les sartans, bien que cela reste controversé. La majorité des études ayant été réalisées avec l'aténolol, il n'est pas clair si ces observations valent également pour les autres β -bloquants.
- *Angine de poitrine (voir 1.2.):* les β -bloquants constituent souvent le traitement de base, surtout après un infarctus du myocarde. L'effet est probablement le même pour tous les β -bloquants.
- *Prévention secondaire après un infarctus du myocarde* (pendant minimum 12 mois), notamment en prévention de la mort subite: bénéfique prouvé pour l'acébutolol, le métoprolol et le propranolol. Certaines études suggèrent qu'avec la prise en charge actuelle de l'infarctus aigu du myocarde, l'administration de β -bloquants en prévention secondaire est devenue moins importante.
- *Arythmies:* traitement d'entretien de certaines arythmies ventriculaires et supraventriculaires (*voir 1.8.*). Certains β -bloquants existent sous une forme intraveineuse pour le traitement d'urgence de certaines tachycardies supraventriculaires; un tel traitement intraveineux ne peut s'effectuer qu'en milieu spécialisé. Le sotalol se différencie des autres β -bloquants par ses propriétés antiarythmiques de classe III; **le sotalol a cependant des propriétés pro-arythmiques** et n'est indiqué que dans certaines arythmies (*voir 1.8.3.5.*).
- *Fibrillation auriculaire à réponse ventriculaire rapide:* ralentissement de la fréquence cardiaque, dans le cadre d'une stratégie de *rate control*, c.-à-d. ralentissement de la fréquence ventriculaire sans remise en rythme sinusal (*voir 1.8.*).
- *Insuffisance cardiaque chronique stable (voir 1.3.):* bénéfique prouvé en termes de morbidité et de mortalité cardio-vasculaires pour le bisoprolol, le carvedilol, le métoprolol succinate et le nébivolol.
- *Hyperthyroïdie:* traitement symptomatique des symptômes cardiaques jusqu'à l'obtention de l'euthyroïdie (surtout le propranolol).
- *Traitement prophylactique de la migraine (voir 10.9.2.):* les bêta-bloquants sans activité sympathomimétique intrinsèque (surtout le métoprolol et le propranolol) ont, sur la base des preuves disponibles, le meilleur rapport bénéfice/risque.
- *Tremblement essentiel:* propranolol.
- *Trac:* propranolol.
- *Glaucome:* traitement local (*voir 16.5.2.*).
- *Hémangiome infantile prolifératif:* propranolol sirop: depuis le 1 mars 2022, seulement la préparation magistrale est remboursé (à 100%): *solution de chlorhydrate de propranolol FNA.*

Indications (synthèse du RCP)

Comme les β -bloquants forment un groupe hétérogène, aucun β -bloquant ne possède toutes les indications énumérées ci-dessous (*voir rubrique "Positionnement"* et aussi les cadres posologiques et les RCP pour les indications spécifiques des différents β -bloquants).

- Hypertension.
- Angine de poitrine.
- Prévention secondaire après un infarctus du myocarde.
- Arythmies, ralentissement de la fréquence cardiaque.
- Insuffisance cardiaque chronique stable à fraction d'éjection réduite.
- Hyperthyroïdie.
- Tremblement idiopathique, palpitations dans l'anxiété.
- Migraine: traitement prophylactique, *voir 10.9.*
- Varices œsophagiennes: prévention des hémorragies.
- Propranolol sous forme de sirop: hémangiome infantile prolifératif nécessitant un traitement systémique [*voir Folia de septembre 2016.*].



Contre-indications

- Maladie du nœud sinusal.
- Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré.
- Asthme (surtout les β -bloquants non cardiosélectifs); la BPCO est une contre-indication relative pour les β -bloquants non cardiosélectifs (voir rubrique "Précautions particulières").
- Insuffisance cardiaque aiguë ou insuffisamment contrôlée.
- Association au vérapamil par voie intraveineuse (voir rubrique "Interactions").
- Carvédilol, nébivolol: insuffisance hépatique (RCP). Sur le site Web <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl>, aussi bien le nébivolol que le métoprolol sont considérés comme "à éviter" en cas de cirrhose (ce dernier toutefois uniquement en cas de cirrhose sévère); tandis que le carvedilol est considéré comme "sûr" en cas de cirrhose hépatique (à condition d'en ajuster la dose; voir rubrique "Posologie" pour l'ajustement posologique en cas d'insuffisance hépatique).

Effets indésirables

- Fatigue et diminution de la capacité à l'effort.
- Bradycardie sinusale (moins marquée avec les β -bloquants possédant une activité sympathicomimétique intrinsèque), bloc auriculo-ventriculaire, apparition ou aggravation d'une insuffisance cardiaque.
- Crise d'asthme chez les patients ayant des antécédents de bronchospasme; risque moindre lors de l'utilisation de β -bloquants cardiosélectifs [voir Folia de février 2012].
- Extrémités froides, aggravation des spasmes vasculaires (Raynaud), probablement moins avec les β -bloquants à effet vasodilatateur.
- Troubles de l'érection.
- Effets centraux (entre autres troubles du sommeil, cauchemars, dépression), surtout avec les β -bloquants à caractère lipophile.
- Aggravation d'une réaction anaphylactique, et diminution de l'effet de l'adrénaline dans la prise en charge de celle-ci.
- Exacerbation du psoriasis.
- Angor sévère et infarctus du myocarde en cas d'arrêt brutal chez les patients atteints d'une maladie coronarienne.
- Augmentation de la résistance à l'insuline, avec élévation de la glycémie et hypertriglycémie. Il n'est pas clair quelle en est la pertinence clinique à long terme étant donné que, malgré ces effets, les β -bloquants finissent par induire une diminution de la mortalité et de la morbidité cardio-vasculaires, même chez les patients diabétiques.

Grossesse et allaitement

- Pour la prise en charge de l'hypertension pendant la grossesse, voir la rubrique "Grossesse et allaitement" du chapitre 1.1.
- Plusieurs sources considèrent les β -bloquants comme premier choix en cas d'hypertension pendant la grossesse (le labétalol étant le mieux documenté). L'aténolol en utilisation prolongée peut entraîner un retard de croissance du fœtus. Le labétalol, le métoprolol et le propranolol ont également été associés à un retard de croissance, mais le lien est moins clair avec ces bêta-bloquants. Quant aux autres bêta-bloquants, l'expérience acquise en période de grossesse est presque inexistante.
- **Leur utilisation peu de temps avant l'accouchement peut provoquer une bradycardie, une hypotension et une hypoglycémie chez le nouveau-né.** Aux alentours de l'accouchement, il est conseillé de suivre par monitoring le rythme cardiaque de l'enfant.
- Allaitement: l'usage du labétalol, du métoprolol et du propranolol est sûr. L'acébutolol, l'aténolol et le sotalol atteignent des concentrations élevées dans le lait maternel et ne sont pas recommandés pendant l'allaitement.



Interactions

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, en cas d'association de plusieurs antihypertenseurs, ou en cas d'administration concomitante de dérivés nitrés, de molsidomine, d'inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, de lévodopa ou d'alcool, et en cas d'hypovolémie.
- Les AINS peuvent diminuer l'effet des médicaments antihypertenseurs.
- Risque accru d'effets indésirables des β -bloquants (bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire et diminution de la contractilité myocardique) en cas d'association au vérapamil, dans une moindre mesure, en cas d'association au diltiazem, ou en cas d'utilisation concomitante d'antiarythmiques. **L'utilisation de vérapamil par voie intraveineuse est contre-indiquée chez les patients sous β -bloquants en raison du risque d'insuffisance cardiaque, de bloc AV complet et de choc. Pour la même raison, l'administration intraveineuse de β -bloquants est contre-indiquée en cas d'utilisation chronique de vérapamil.**
- Risque accru de bradycardie en cas d'association à l'ivabradine.
- Risque accru de spasmes vasculaires en cas d'association à des dérivés de l'ergot.
- Aggravation des épisodes d'hypoglycémie chez les patients sous antidiabétiques, et les symptômes d'hypoglycémie peuvent être masqués (moins avec les β -bloquants cardiosélectifs).
- Diminution de l'effet des β -mimétiques dans l'asthme et la BPCO: en particulier par les β -bloquants non sélectifs (voir aussi rubrique "Précautions particulières").
- Diminution de la réponse à l'adrénaline dans le traitement d'une réaction anaphylactique.
- Augmentation des taux plasmatiques de médicaments tels que la lidocaïne dont la clairance diminue en cas de diminution du débit cardiaque.
- Le carvedilol est un substrat du CYP2C9 et du CYP2D6 et de la P-gp (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3. et Tableau 1d. dans Intro.6.3.).
- Le métoprolol, le nébivolol, le propranolol et le timolol sont des substrats du CYP2D6 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).
- Le labétalol est un substrat de CYP2C19 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- L'arrêt d'un traitement par β -bloquants doit se faire par réduction progressive de la dose quotidienne, en particulier chez les patients coronariens.
- Lorsque les β -bloquants sont instaurés pour le traitement de l'insuffisance cardiaque, il existe un risque d'aggravation initiale de l'insuffisance cardiaque.
- Les β -bloquants cardiosélectifs peuvent être utilisés chez des patients atteints de BPCO et éventuellement chez des patients atteints d'asthme léger à modérément sévère s'il existe une indication évidente; il convient toutefois d'être attentif à l'apparition d'un bronchospasme lors de la prise de la première dose [voir Folia de février 2012].
- La prise d'antihypertenseurs au coucher, plutôt que le matin, est susceptible de réduire l'incidence des événements cardio-vasculaires. Cet effet doit encore être confirmé et il n'est pas clair s'il concerne tous les patients et toutes les classes d'antihypertenseurs; cet effet positif a principalement été documenté pour les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine [voir Folia d'avril 2020].

Posologie

- Traitement de l'insuffisance cardiaque: débiter par de très faibles doses puis essayer d'atteindre progressivement les doses habituelles, dans la mesure où elles sont tolérées. Dans les autres indications, la dose initiale est généralement un peu plus élevée; là aussi, la dose peut être augmentée progressivement, en fonction de la réponse et des éventuels effets indésirables. Chez les personnes âgées et les patients à risque, il convient d'être particulièrement prudent au moment de déterminer la dose initiale ou de l'augmenter.
- Pour certains β -bloquants, la dose journalière peut être administrée en une seule prise, surtout dans l'hypertension; dans ce cas, la pression artérielle doit être mesurée juste avant la prise suivante. Lorsque



l'effet n'est pas maintenu pendant 24 heures, il faut passer à deux prises par jour ou opter pour un autre β -bloquant.

- Ajustement posologique en cas d'insuffisance hépatique:
 - Carvédilol: la dose doit être réduite en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère.
 - Métoprolol: la dose doit être réduite en cas d'insuffisance hépatique modérée (à déconseiller en cas d'insuffisance hépatique sévère).
 - Propranolol et labétalol: la dose doit être réduite en cas d'insuffisance hépatique.
 - L'utilisation du bisoprolol est sûre jusqu'à la dose habituelle de 10 mg par jour.

1.6. Antagonistes du calcium

Les antagonistes du calcium freinent l'entrée du calcium dans les cellules, surtout au niveau du système cardiovasculaire, mais les différentes classes exercent des effets assez variables.

Les *dihydropyridines* ont surtout un effet vasodilatateur et moins d'effet direct sur le cœur.

Le *vérapamil* ralentit la fréquence cardiaque et la conduction auriculo-ventriculaire. Il diminue aussi la contractilité du cœur et des cellules musculaires lisses.

Le *diltiazem* entraîne une vasodilatation périphérique et un ralentissement de la fréquence cardiaque.

Positionnement

- *Hypertension (voir 1.1.)*: les antagonistes du calcium diminuent la morbidité et la mortalité dans l'hypertension. Ils ont surtout une place dans l'hypertension systolique chez les patients âgés et chez les patients souffrant d'angine de poitrine stable.
- *Angor stable et vasospastique*: traitement d'entretien (*voir 1.2.*).
- *Fibrillation auriculaire à réponse ventriculaire rapide*: ralentissement du rythme cardiaque dans le cadre d'une stratégie de *rate control*, c.-à-d. ralentissement de la fréquence ventriculaire sans remise en rythme sinusal (*voir 1.8.*), pour le vérapamil et le diltiazem (indication qui ne figure pas dans le RCP du diltiazem); les dihydropyridines n'ont pas cet effet.
- *Tachycardie supraventriculaire*: vérapamil par voie intraveineuse (n'est plus commercialisé en Belgique), *voir 1.8.*
- *Syndrome de Raynaud*: surtout documenté pour la nifédipine (indication non mentionnée dans les RCP).
- *Tocolyse*: nifédipine (indication non mentionnée dans les RCP) [*voir Folia d'octobre 2008*].
- *Algie vasculaire de la face (AVF)*: vérapamil (indication qui ne figure pas dans le RCP).

Indications (synthèse du RCP)

- Hypertension.
- Angor stable et angor vasospastique.
- Nimodipine: seulement en prévention des lésions ischémiques en cas d'hémorragie sous-arachnoïdienne aiguë.
- Vérapamil: également ralentissement du rythme cardiaque (*voir rubrique "Positionnement"*).

Contre-indications

- Dihydropyridines: angor instable, infarctus du myocarde récent.
- Vérapamil et diltiazem: bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré, maladie du nœud sinusal, utilisation simultanée d'ivabradine.
- Insuffisance cardiaque: surtout le vérapamil et le diltiazem.
- **Le vérapamil par voie intraveineuse est contre-indiqué chez les patients sous β -bloquants, dans la tachycardie réciproque du syndrome de Wolff-Parkinson-White et en cas de tachycardie ventriculaire, vu le risque d'insuffisance cardiaque et de choc.**
- Lercanidipine: insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Sur le site Web <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl>, la fêlodipine, l'isradipine, la lercanidipine, la



nicardipine et le vérapamil sont considérés comme “à éviter” en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- Hypotension.
- Hyperplasie gingivale.
- Dihydropyridines: aussi vasodilatation périphérique avec céphalées, œdème malléolaire, bouffées de chaleur, hypotension et tachycardie réflexe.
- Diltiazem et surtout vérapamil: aussi diminution de la contractilité cardiaque et baisse excessive de la fréquence cardiaque.
- Diltiazem et vérapamil: aussi constipation.

Grossesse et allaitement

- Pour la prise en charge de l'hypertension pendant la grossesse, voir la rubrique “Grossesse et allaitement” du chapitre 1.1.

Interactions

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, en cas d'association de plusieurs antihypertenseurs, ou en cas d'administration concomitante de dérivés nitrés, de molsidomine, d'inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, de lévodopa ou d'alcool, et en cas d'hypovolémie.
- Les AINS peuvent diminuer l'effet des médicaments antihypertenseurs.
- Risque accru d'effets indésirables des β -bloquants (bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire et diminution de la contractilité myocardique) en cas d'association au vérapamil, et dans une moindre mesure au diltiazem. **L'utilisation de vérapamil par voie intraveineuse est contre-indiquée chez les patients sous β -bloquants en raison du risque d'insuffisance cardiaque et de choc. Ceci s'applique à l'inverse également à l'administration intraveineuse de β -bloquants en cas d'utilisation chronique de vérapamil.**
- Le vérapamil ralentit le métabolisme de l'alcool.
- De nombreuses dihydropyridines (amlodipine, félodipine, isradipine, lercanidipine, nicardipine, nifédipine, nimodipine), le vérapamil et le diltiazem sont des substrats du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.). Après administration orale, certains antagonistes du calcium (p.ex. la félodipine et le vérapamil) présentent une forte extraction hépatique lors du premier passage. Leur biodisponibilité est augmentée en cas d'association à des inhibiteurs du CYP3A4, et est diminuée en cas d'association à des inducteurs du CYP3A4.
- Le vérapamil et le diltiazem sont en outre des inhibiteurs du CYP3A4 et des substrats et des inhibiteurs de la P-gp (voir Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- La prise d'antihypertenseurs au coucher, plutôt que le matin, est susceptible de réduire l'incidence des événements cardio-vasculaires. Cet effet doit encore être confirmé et il n'est pas clair s'il concerne tous les patients et toutes les classes d'antihypertenseurs; cet effet positif a principalement été documenté pour les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine [voir Folia d'avril 2020].

Posologie

- Les doses mentionnées ici sont les doses habituelles.



1.6.1. Dihydropyridines

1.6.2. Vérapamil

1.6.3. Diltiazem

1.7. Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine

Les IECA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) et les sartans (antagonistes de l'angiotensine II) inhibent, à différents niveaux, le système rénine-angiotensine (SRA), ce qui entraîne une vasodilatation artérielle, artériolaire et veineuse et une baisse de la pression artérielle. Certains de leurs effets pourraient s'expliquer par une diminution de l'hyperplasie des cellules musculaires lisses vasculaires et cardiaques.

1.7.1. IECA

Les IECA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) inhibent la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II active.

Positionnement

- *Hypertension (voir 1.1):* les IECA diminuent la morbidité et la mortalité liées à l'hypertension; ils sont surtout indiqués dans l'hypertension associée à d'autres pathologies telles que l'insuffisance cardiaque, l'infarctus aigu du myocarde et les néphropathies avec micro- ou macroalbuminurie (diabétique ou non diabétique).
- *Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (voir 1.3):* les IECA ont un effet favorable sur la morbidité et la mortalité. Dans cette indication, ils sont prescrits en association à des diurétiques, des β -bloquants et parfois aussi un antagoniste de l'aldostérone et/ou une gliflozine.
- *Infarctus aigu du myocarde:* sauf contre-indication, un traitement par un IECA sera instauré à partir de 24 heures après l'infarctus chez les patients hémodynamiquement stables, dans le but de prévenir le remodelage du ventricule gauche; après 6 semaines à 3 mois, le patient devra être à nouveau évalué, et en présence de signes de dysfonction ventriculaire gauche ou d'insuffisance cardiaque, le traitement par IECA doit être poursuivi.
- *Néphropathie:* ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale, surtout en présence d'une protéinurie chez les diabétiques; pour certains IECA, également dans la néphropathie non diabétique.
- Avec certains IECA, un léger effet cardioprotecteur additionnel est possible chez les patients à haut risque cardio-vasculaire déjà traités par un antiagrégant, un β -bloquant et/ou un hypolipidémiant.
- L'association d'un IECA et d'un sartan est à déconseiller [voir *Folia de septembre 2013*].

Indications (synthèse du RCP)

Les indications et les posologies mentionnées dans les RCP des différents produits sont celles pour lesquelles il existe des études cliniques. Il n'est pas clair toutefois dans quelle mesure il existe des différences cliniques pertinentes entre les IECA.

- Hypertension.
- Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite.
- Néphropathie (diabétique).
- Post-infarctus du myocarde.

Contre-indications

- **Grossesse.**
- Sténose bilatérale des artères rénales ou sténose sur rein unique.
- Hyperkaliémie.



- Antécédents d'angioedème sous IECA, angioedème héréditaire ou idiopathique.
- Utilisation concomitante du complexe sacubitril/valsartan.
- Fosinopril: insuffisance rénale sévère (RCP).
- Zofénopril: insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Sur le site Web <https://www.geneesmiddelenbijelevingsorganisatie.nl>, les IECA sont considérés comme « à éviter » en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- Toux (parfois après plusieurs années de traitement).
- Hypotension après administration de la première dose d'un IECA ou après une augmentation de la dose, surtout en cas de stimulation préalable du système rénine-angiotensine (hypovolémie due à la prise de diurétiques, insuffisance cardiaque, sténose des artères rénales), en particulier dans le contexte d'un traitement de l'insuffisance cardiaque.
- Détérioration de la fonction rénale (et parfois insuffisance rénale aiguë), surtout chez les patients atteints d'une affection rénale préexistante, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et en cas d'hypovolémie prononcée ou de déshydratation.
- Hyperkaliémie, rarement hyponatrémie.
- Éruption cutanée.
- Troubles gastro-intestinaux (entre autres diarrhée), troubles du goût.
- Angioedème (ne survenant parfois qu'après plusieurs mois voire années de traitement, et plus fréquemment chez les patients d'origine africaine et les patients avec des antécédents d'angioedème non lié à la prise d'IECA).

Grossesse et allaitement

- Pour la prise en charge de l'hypertension pendant la grossesse, voir la rubrique "Grossesse et allaitement" du chapitre 1.1.
- **Les IECA sont contre-indiqués pendant toute la durée de la grossesse (risque d'insuffisance rénale, d'anurie, d'hypotension, d'oligohydramnios, d'hypoplasie pulmonaire et d'autres malformations chez le fœtus).**
- Le captopril, l'énalapril et le quinapril sont considérés comme sûrs en cours d'allaitement.

Interactions

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, en cas d'association de plusieurs antihypertenseurs, ou en cas d'administration concomitante de dérivés nitrés, de molsidomine, d'inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, de lévodopa ou d'alcool, et en cas d'hypovolémie.
- Les AINS peuvent diminuer l'effet des médicaments antihypertenseurs.
- **Risque accru d'hyperkaliémie en cas d'association à d'autres médicaments épargneurs de potassium (notamment suppléments potassiques (y compris sels diététiques), à des diurétiques d'épargne potassique, à des sartans, au triméthoprime (co-trimoxazole), héparines et AINS); ce risque est surtout élevé en cas d'insuffisance rénale (voir Intro.6.2.7).**
- Détérioration de la fonction rénale (avec risque d'insuffisance rénale aiguë) en cas d'association à un AINS ou un diurétique, surtout en cas de sténose de l'artère rénale ou d'hypovolémie, et particulièrement en cas de traitement concomitant par un IECA + AINS + diurétique.
- Suspicion d'un risque accru d'hypoglycémie chez les patients sous antidiabétiques.
- Augmentation de la lithémie.
- Risque accru d'angioedème en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments susceptibles de provoquer un angioedème: complexe sacubitril/valsartan, racécadotril, évérolimus, sirolimus et temsirolimus, estramustine et vildagliptine (et peut-être aussi les autres gliptines).



Précautions particulières

- Débuter à faibles doses et augmenter celles-ci progressivement, surtout chez les personnes âgées ou en présence d'une insuffisance cardiaque ou rénale.
- Chez les patients hypovolémiques, p.ex. en cas de traitement par des diurétiques (de l'anse) à doses élevées (*voir rubrique "Effets indésirables"*), il est recommandé de débiter le traitement par une très faible dose (p.ex. $\frac{1}{4}$ de la dose habituelle) de l'IECA et de l'augmenter progressivement, vu le risque d'hypotension à la première dose et en cas d'augmentation de la dose.
- En cas d'artériopathie périphérique ou d'athérosclérose généralisée: débiter prudemment, le risque de sténose de l'artère rénale étant élevée chez ces patients.
- Contrôler la fonction rénale et la kaliémie avant d'instaurer le traitement ou d'augmenter la dose, puis environ deux semaines plus tard.
- Lors d'épisodes aigus de déshydratation (diarrhée, vomissements, fièvre,...) qui durent plus de 24 heures, il faut envisager une réduction de la dose ou l'arrêt temporaire de l'IECA pour éviter une atteinte rénale aiguë, en particulier chez les patients âgés ou vulnérables.
- La prise d'antihypertenseurs au coucher, plutôt que le matin, est susceptible de réduire l'incidence des événements cardio-vasculaires. Cet effet doit encore être confirmé et il n'est pas clair s'il concerne tous les patients et toutes les classes d'antihypertenseurs; cet effet positif a principalement été documenté pour les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine [*voir Folia d'avril 2020*].

Posologie

- Dans la posologie ci-dessous, nous indiquons la dose initiale généralement utilisée, ainsi que la dose maximale pouvant être atteinte progressivement dans la mesure où elle est tolérée.
- Chez les patients qui présentent une hypertension réno-vasculaire ou qui suivent déjà un traitement par diurétiques ou un régime hyposodé, la posologie initiale est plus faible.

1.7.2. Sartans

Les sartans sont des antagonistes de l'angiotensine II au niveau des récepteurs AT de l'angiotensine. Leurs effets hémodynamiques sont comparables à ceux des IECA.

Positionnement

- Dans la plupart des indications, les sartans sont aussi efficaces que les IECA, mais l'efficacité des IECA est mieux étayée, surtout dans l'insuffisance cardiaque. Les sartans peuvent être utilisés lorsqu'un IECA est indiqué (*voir 1.7.1.*), mais que celui-ci provoque p.ex. de la toux.
- Ils sont aussi utilisés en cas de néphropathie, surtout chez les patients diabétiques de type 2, mais les IECA restent ici le premier choix.
- L'association d'un sartan à un IECA est déconseillée [*voir Folia de septembre 2013*].
- L'utilisation du complexe sacubitril/valsartan dans l'insuffisance cardiaque est discutée au point 1.3.2.

Indications (synthèse du RCP)

Les indications et les posologies mentionnées dans les RCP des différents produits sont celles pour lesquelles il existe des études cliniques. Il n'est pas clair toutefois dans quelle mesure il existe des différences cliniques pertinentes entre les sartans.

- Hypertension.
- Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite.
- Néphropathie (diabétique).
- Post-infarctus du myocarde.

Contre-indications

- **Grossesse.**



- Sténose de l'artère rénale bilatérale ou sténose sur rein unique.
- Hyperkaliémie.
- L'insuffisance hépatique sévère figure parmi les contre-indications dans le RCP de la plupart des sartans.
- Sur le site Web <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl>, tous les sartans sont considérés comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables et précautions particulières

- Voir 1.1.
- Ceux des IECA (voir 1.7.1.), sauf que la toux et l'angioœdème sont plus rares.
- Olmésartan: aussi entéropathie sévère avec atrophie villositaire et diarrhée sévère (rare) [voir Folia de février 2014].

Grossesse et allaitement

- Pour la prise en charge de l'hypertension pendant la grossesse, voir la rubrique "Grossesse et allaitement" du chapitre 1.1.
- **Les sartans, par analogie avec les IECA, sont contre-indiqués pendant toute la durée de la grossesse (risque d'insuffisance rénale, d'anurie, d'hypotension, d'oligohydramnios, d'hypoplasie pulmonaire et d'autres malformations chez le fœtus).**

Interactions

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, en cas d'association de plusieurs antihypertenseurs, ou en cas d'administration concomitante de dérivés nitrés, de molsidomine, d'inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, de lévodopa ou d'alcool, et en cas d'hypovolémie.
- Les AINS peuvent diminuer l'effet des médicaments antihypertenseurs.
- **Risque accru d'hyperkaliémie en cas d'association à d'autres médicaments épargneurs de potassium (notamment suppléments de potassium (y compris sels diététiques), à des diurétiques d'épargne potassique, à des sartans, au triméthoprim (co-trimoxazole), héparines et AINS); ce risque est surtout élevé en cas d'insuffisance rénale (voir Intro.6.2.7).**
- Détérioration supplémentaire de la fonction rénale (avec risque d'insuffisance rénale aiguë) en cas d'association à un AINS ou un diurétique, surtout en cas de sténose de l'artère rénale ou d'hypovolémie, et particulièrement en cas de traitement concomitant par un sartan + AINS + diurétique.
- Augmentation de la lithémie.
- Le candésartan, l'irbésartan, le losartan et le valsartan sont des substrats du CYP2C9 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Débuter à faibles doses et augmenter celles-ci progressivement, surtout chez les personnes âgées et en présence d'une insuffisance cardiaque ou rénale.
- Chez les patients hypovolémiques, p.ex. en cas de traitement par des diurétiques (de l'anse) à doses élevées (voir rubrique "Effets indésirables"), il est recommandé de commencer avec une très faible dose (p.ex. ¼ de la dose habituelle) de sartan et de l'augmenter progressivement, vu le risque d'hypotension à la première dose et en cas d'augmentation de la dose.
- En cas d'artériopathie périphérique ou d'athérosclérose généralisée: les sartans doivent être initiés prudemment, le risque de sténose de l'artère rénale étant élevé chez ces patients.
- Contrôler la fonction rénale et la kaliémie avant d'instaurer le traitement ou d'augmenter la dose, puis environ deux semaines après.
- Lors d'épisodes aigus de déshydratation (diarrhée, vomissements, fièvre,...) qui durent plus de 24 heures, il faut envisager une réduction de la dose ou l'arrêt temporaire du sartan pour éviter une atteinte rénale aiguë, en particulier chez les patients âgés ou vulnérables.
- La prise d'antihypertenseurs au coucher, plutôt que le matin, est susceptible de réduire l'incidence des



événements cardio-vasculaires. Cet effet doit encore être confirmé et il n'est pas clair s'il concerne tous les patients et toutes les classes d'antihypertenseurs; cet effet positif a principalement été documenté pour les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine [voir *Folia d'avril 2020*].

Posologie

- Dans la posologie ci-dessous, nous indiquons la dose initiale généralement utilisée, ainsi que la dose maximale pouvant être atteinte progressivement dans la mesure où elle est tolérée.
- Chez les patients qui présentent une hypertension réno-vasculaire ou qui suivent déjà un traitement diurétique ou un régime hyposodé, la posologie initiale est plus faible.
- Pour le candésartan, le losartan, le telmisartan et le valsartan, la dose doit être réduite en cas d'insuffisance hépatique.

1.8. Antiarythmiques

Positionnement

- La plupart des arythmies ne doivent être traitées que lorsqu'elles occasionnent des perturbations hémodynamiques ou qu'elles sont jugées gênantes. Plusieurs antiarythmiques ont été associés à une augmentation de la mortalité dans des études à long terme chez des patients coronariens ou insuffisants cardiaques.
- Arythmies supraventriculaires
 - L'utilisation des antiarythmiques se limite le plus souvent au traitement de la fibrillation auriculaire et des arythmies supraventriculaires symptomatiques.
 - En cas d'épisodes aigus de tachyarythmies supraventriculaires (tachycardie par réentrée), on administre de l'adénosine ou éventuellement un β -bloquant ou du vérapamil en injection intraveineuse (vérapamil i.v. indisponible en Belgique, à importer de l'étranger, voir *Intro.2.2.12.*) en vue d'interrompre l'épisode sous monitoring.
 - Pour le traitement de la fibrillation auriculaire, voir la Fiche de transparence "Fibrillation auriculaire" et *Folia de décembre 2012*. Deux approches sont possibles:
 - Dans l'approche *rate control* visant à ralentir la fréquence ventriculaire (sans remise en rythme sinusal), on utilise les β -bloquants et les antagonistes du calcium non-dihydropyridines ainsi que la digoxine, qui est toutefois moins efficace.
 - Dans l'approche *rhythm control*, on tente de rétablir le rythme sinusal par cardioversion électrique ou médicamenteuse ou, de plus en plus, par ablation, avec ensuite un traitement d'entretien antiarythmique. L'amiodarone est le plus efficace pour maintenir le rythme sinusal mais il a de nombreux effets indésirables.
 - La stratégie de contrôle du rythme n'offre pas de bénéfice dans la plupart des cas, mais elle est toutefois indiquée lorsque le patient est gêné par la fibrillation auriculaire (palpitations, insuffisance cardiaque, ...). Il a été suggéré qu'un contrôle rapide du rythme, obtenu dans les premiers mois après le début de l'épisode de fibrillation auriculaire, donne de meilleurs résultats dans certains groupes de patients; ceci reste à confirmer, des études sont en cours.
 - Presque tous les patients atteints de fibrillation auriculaire doivent également prendre des anticoagulants: les antagonistes de la vitamine K et les anticoagulants oraux directs (AOD) sont utilisés dans cette indication (voir 2.1.2.)
- En cas de fibrillation auriculaire paroxystique sans pathologie cardiaque sous-jacente: chez les patients ayant des épisodes symptomatiques peu fréquents, la prise orale unique d'un antiarythmique (p.ex. flécaïnide, propafénone) au moment de la crise est souvent efficace (approche "pill in the pocket") [voir *Folia de septembre 2007*]; cela permet souvent d'éviter une prise en charge en urgence et l'hospitalisation. Le patient doit toutefois, lors d'un épisode antérieur, avoir été traité avec succès par le même médicament.



- En cas de flutter auriculaire, la prise en charge médicamenteuse est comparable à celle de la fibrillation auriculaire. Les antiarythmiques sont souvent moins efficaces dans le flutter auriculaire et les preuves en faveur de l'ablation sont nombreuses.
- L'ablation est une option thérapeutique dans diverses arythmies, notamment la fibrillation auriculaire persistante et les tachycardies supraventriculaires par réentrée.
- Les extrasystoles auriculaires isolées ne nécessitent généralement pas de traitement.
- Arythmies ventriculaires
 - En cas d'arythmies ventriculaires potentiellement fatales, telles que la tachycardie ventriculaire, les antiarythmiques sont moins efficaces qu'un défibrillateur implantable. Chez les patients porteurs d'un défibrillateur, des antiarythmiques peuvent être utilisés pour réduire ou éviter le nombre d'interventions du défibrillateur.
 - Les extrasystoles ventriculaires asymptomatiques ou peu symptomatiques nécessitent seulement un traitement antiarythmique si elles perturbent la fonction cardiaque.

Contre-indications

- Insuffisance cardiaque et troubles de la conduction auriculo-ventriculaire pour la plupart des antiarythmiques.
- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*), en particulier pour l'amiodarone, le disopyramide, le flécaïnide, le sotalol et le vernakalant.

Effets indésirables

- **Les antiarythmiques ont souvent une marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Effets pro-arythmiques avec risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes, surtout avec le disopyramide, le flécaïnide, le sotalol et le vernakalant; l'amiodarone provoque fréquemment des allongements de l'intervalle QT mais rarement des torsades de pointes. Pour les facteurs de risque des torsades de pointes en général, *voir Intro.6.2.2.*
- Effet inotrope négatif pour beaucoup d'antiarythmiques (moins avec l'amiodarone).
- Élévation du seuil de stimulation des pacemakers, avec risque de perte de capture (où le stimulus induit par le pacemaker n'est plus suivi par une contraction du myocarde), avec la plupart des antiarythmiques.

Interactions

- Risque accru d'effets indésirables cardiaques en cas d'association de plusieurs antiarythmiques, et en cas d'association d'antiarythmiques à d'autres médicaments ralentissant leur métabolisme ou ayant un impact négatif sur la fonction cardiaque.
- Amiodarone, disopyramide, flécaïnide, sotalol et vernakalant: risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).

Précautions particulières

- La posologie et le choix de l'antiarythmique dépendent de la nature de l'arythmie, de la fonction cardiaque et parfois de la fonction hépatique ou rénale.
- L'hypokaliémie et d'autres troubles électrolytiques peuvent renforcer l'effet arythmogène des antiarythmiques.
- La plupart des antiarythmiques ayant une marge thérapeutique-toxique étroite, ils nécessitent un suivi rigoureux, tel que surveillance de l'ECG, suivi des concentrations plasmatiques.

1.8.1. Antiarythmiques dans les arythmies supraventriculaires

- Concernant la fibrillation auriculaire, *voir 1.8.*
- L'adénosine (i.v.) entraîne un bloc auriculo-ventriculaire de courte durée (quelques secondes); le vernakalant (i.v.) prolonge la période réfractaire auriculaire. Le vérapamil en intraveineux peut aussi être



utilisé (voir 1.6.) mais la forme intraveineuse n'est plus disponible en Belgique.

1.8.1.1. Adénosine

Positionnement

- Voir 1.8.

Indications (synthèse du RCP)

- Prise en charge aiguë de certaines tachycardies supraventriculaires, entre autres tachycardies par réentrée (en injection intraveineuse rapide et sous monitoring strict).
- Diagnostic différentiel de certaines arythmies.

Contre-indications

- Asthme.
- Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré.
- Arythmie supraventriculaire en cas de syndrome de Wolff-Parkinson-White.
- Maladie du nœud sinusal.
- Hypotension sévère, insuffisance cardiaque décompensée.

Effets indésirables

- **Une bradycardie sinusale, une asystolie et des torsades de pointes avec fibrillation ventriculaire peuvent survenir lors du passage en rythme sinusal.**
- Bouffées de chaleur, douleurs thoraciques, dyspnée, bronchospasme.

Interactions

- Voir 1.8.
- Potentialisation de l'effet de l'adénosine en cas d'association au dipyridamole: la dose d'adénosine doit être réduite.
- Diminution de l'effet de l'adénosine en cas d'association à la théophylline ou la caféine.

Précautions particulières

- L'adénosine étant associée à un risque de fibrillation ventriculaire, elle doit uniquement être utilisée en présence d'un équipement de réanimation cardiorespiratoire immédiatement disponible.

1.8.1.2. Vernakalant

Positionnement

- Voir 1.8. et Folia de décembre 2016.

Indications (synthèse du RCP)

- Réduction rapide de la fibrillation auriculaire d'installation récente (moins de 7 jours) en rythme sinusal (dans le cadre d'une stratégie de *rhythm control*, c.-à-d. remise en rythme sinusal).

Contre-indications

- Voir 1.8.
- Sténose aortique sévère.
- Hypotension (pression artérielle systolique < 100 mmHg).
- Syndrome coronarien aigu récent.
- Allongement de l'intervalle QT (> 440 msec).
- Administration d'autres antiarythmiques au cours des 4 dernières heures.



Effets indésirables

- Voir 1.8.
- Bradycardie, hypotension.
- Paresthésies.
- **Lors du passage en rythme sinusal, une bradycardie sinusale, une asystolie et des torsades de pointes avec fibrillation ventriculaire peuvent survenir.**

Interactions

- Voir 1.8.
- Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).

Précautions particulières

- En raison du risque élevé d'hypotension et de bradycardie, le vernakalant doit être administré sous monitoring cardiaque continu.

1.8.2. Antiarythmiques dans les arythmies ventriculaires

Sont utilisés dans ce cadre: la lidocaïne et la phénytoïne. La phénytoïne est parfois utilisée comme option de secours dans les arythmies réfractaires, ainsi que dans certaines formes d'épilepsie réfractaires (voir 10.7.2.5.). La phénytoïne par voie intraveineuse a été retirée du marché en novembre 2019. Ces antiarythmiques appartiennent à la classe IB selon la classification de Vaughan Williams.

1.8.2.1. Lidocaïne

Positionnement

- Voir 1.8.

Indications (synthèse du RCP)

- Arythmies ventriculaires potentiellement fatales (p.ex. en cas d'ischémie myocardique, de chirurgie cardiaque): en perfusion sous monitoring.

Contre-indications

- Voir 1.8.

Effets indésirables

- Voir 1.8.
- Tremblements, excitation, convulsions.

Interactions

- Voir 1.8.
- Augmentation des concentrations plasmatiques de la lidocaïne par des β -bloquants.
- La lidocaïne est un substrat du CYP1A2 et du CYP3A4 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).

1.8.3. Antiarythmiques dans les arythmies supraventriculaires et ventriculaires

Sont utilisés dans ce cadre: l'amiodarone, les β -bloquants (voir 1.5.), le disopyramide, le flécaïnide, la propafénone et le sotalol.



1.8.3.1. Amiodarone

L'amiodarone appartient à la classe III selon la classification de Vaughan Williams. L'amiodarone a une très longue demi-vie.

Positionnement

- Voir 1.8.

Indications (synthèse du RCP)

- Fibrillation auriculaire et flutter auriculaire: dans le cadre d'une stratégie de *rhythm control* (c.-à-d. remise en rythme sinusal) et prévention des récurrence. À utiliser en dernière option pour le *rate-control*.
- Arythmies ventriculaires graves ou subjectivement mal tolérées.

Contre-indications

- Voir 1.8.
- Troubles thyroïdiens.
- **Grossesse et allaitement.**

Effets indésirables

- Voir 1.8.
- Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, dysgueusie), surtout au début du traitement.
- Troubles hépatiques: élévation des transaminases au début du traitement, rarement atteinte hépatique aiguë.
- Perturbations des tests thyroïdiens, hypo- et hyperthyroïdie (fréquent), thyrotoxicose (rare).
- Photosensibilité et pigmentation cutanée.
- Dépôts cornéens (réversibles et généralement asymptomatiques).
- Effets centraux (symptômes extrapyramidaux, troubles du sommeil, cauchemars).
- Atteinte pulmonaire (entre autres pneumopathie interstitielle, fibrose, pneumopathie allergique, pleurésie).
- Polyneuropathie.
- Allongement de l'intervalle QT, mais rarement torsades de pointes (voir Intro.6.2.2.).
- Bradycardie (fréquent).
- Administration intraveineuse: irritation de la veine.

Grossesse et allaitement

- **L'amiodarone est contre-indiquée pendant la grossesse et la période d'allaitement, des troubles thyroïdiens et une bradycardie sévère ayant été rapportés chez le nouveau-né. Vu l'élimination lente de l'amiodarone, le traitement doit être interrompu plusieurs mois avant la conception.**

Interactions

- Voir 1.8.
- Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).
- L'amiodarone est un substrat du CYP2C8 et du CYP3A4 et un inhibiteur du CYP2C9, du CYP2D6 et de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.), avec entre autres une augmentation des concentrations plasmatiques de la digoxine, et une augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K et des AOD.

Précautions particulières

- L'amiodarone peut être utilisée en présence d'une insuffisance cardiaque.
- Il est recommandé de contrôler la fonction thyroïdienne (TSH et T libre) et les tests hépatiques lors de



l'instauration du traitement puis tous les 6 mois, et d'effectuer régulièrement un contrôle ophtalmologique.

- Protection de la peau contre les rayons UV.
- Lamiodarone est éliminée très lentement (en plusieurs mois) à l'arrêt du traitement. Il convient d'en tenir compte pour les effets indésirables et les interactions.

1.8.3.2. Disopyramide

Le disopyramide appartient à la classe IA selon la classification de Vaughan Williams.

Positionnement

- Voir 1.8.

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention et traitement d'arythmies supraventriculaires, notamment dans le cadre d'une stratégie de *rhythm control* (c.-à-d. remise en rythme sinusal) et en prévention de rechutes de fibrillation auriculaire.
- Arythmies ventriculaires sévères ou subjectivement mal tolérées.

Contre-indications

- Voir 1.8.
- Celles des anticholinergiques (voir *Intro.6.2.3.*).

Effets indésirables

- Voir 1.8.
- Allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes (voir *Intro.6.2.2.*).
- Effets indésirables anticholinergiques (voir *Intro.6.2.3.*).
- Hypotension et syncope.
- Rare: hypoglycémie.

Grossesse et allaitement

- Le disopyramide peut provoquer des contractions utérines pendant la grossesse.

Interactions

- Voir 1.8.
- Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir *Intro.6.2.2.*).
- Le disopyramide est un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

1.8.3.3. Flécaïnide

Le flécaïnide a des propriétés anesthésiques locales et appartient à la classe IC selon la classification de Vaughan Williams.

Positionnement

- Voir 1.8.

Indications (synthèse du RCP)

- Fibrillation auriculaire et flutter auriculaire: dans le cadre d'une stratégie de *rhythm control* (c.-à-d. remise en rythme sinusal) et prévention de récurrences.
- Arythmies ventriculaires: rare.



Contre-indications

- Voir 1.8.

Effets indésirables

- Voir 1.8.
- Allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes (voir Intro.6.2.2.).
- Tremblements, excitation, convulsions.
- Vertiges, troubles visuels.

Interactions

- Voir 1.8.
- Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).
- Le flécaïnide est un substrat du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Ne pas utiliser pour les arythmies ventriculaires asymptomatiques ou peu symptomatiques après un infarctus du myocarde ou en présence d'une fonction cardiaque altérée.
- Prudence chez les patients coronariens et en cas d'association à un β -bloquant et, dans une moindre mesure, en cas d'association à l'amiodarone, à la digoxine, au vérapamil et au diltiazem (effet inotrope négatif).

1.8.3.4. Propafénone

La propafénone a des propriétés anesthésiques locales et appartient à la classe IC selon la classification de Vaughan Williams.

Positionnement

- Voir 1.8.

Indications (synthèse du RCP)

- Fibrillation auriculaire et flutter auriculaire: dans le cadre d'une stratégie de *rhythm control* (c.-à-d. remise en rythme sinusal) et prévention de récidives.
- Arythmies ventriculaires: rare.

Contre-indications

- Voir 1.8.

Effets indésirables

- Voir 1.8.
- Tremblements, excitation, convulsions.
- Fatigue, troubles gastro-intestinaux.

Interactions

- Voir 1.8.
- Augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- La propafénone est un substrat et un inhibiteur du CYP2D6, un inhibiteur du CYP1A2 et un inhibiteur de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.), avec entre autres une augmentation des concentrations plasmatiques de la digoxine et des AOD.



1.8.3.5. Sotalol

Le sotalol exerce, outre ses propriétés β -bloquantes, d'autres effets sur la conduction cardiaque, notamment un retard de la repolarisation et un allongement de la période réfractaire effective. Il appartient à la classe III selon la classification de Vaughan Williams.

Positionnement

- Voir 1.8.

Indications (synthèse du RCP)

- Fibrillation auriculaire et flutter auriculaire: dans le cadre d'une stratégie de *rhythm control* (c.-à-d. remise en rythme sinusal) et prévention de récurrences.
- Arythmies ventriculaires graves.

Contre-indications

- Voir 1.8.
- Bradycardie.
- Insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- Voir 1.8.
- Allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes (voir Intro.6.2.2.).
- Les effets indésirables des β -bloquants (voir 1.5.).

Grossesse et allaitement

- Les données chez des femmes enceintes exposées au sotalol sont quasi-inexistantes et on ne sait pas s'il a un effet néfaste sur la croissance du fœtus comme certains β -bloquants.
- En cas d'exposition peu avant l'accouchement, le nouveau-né doit être observé attentivement pendant les premières 24-48 heures après l'accouchement pour détecter les symptômes de bêta-blocage (bradycardie, hypotension, hypoglycémie).
- Allaitement: le sotalol atteint des concentrations élevées dans le lait maternel. Son utilisation est déconseillée en période d'allaitement.

Interactions

- Celles des β -bloquants (voir 1.5.) et des antiarythmiques (voir 1.8.).
- Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).

Précautions particulières

- **En raison de ses propriétés pro-arythmiques, il est préférable de ne pas utiliser le sotalol dans les indications classiques des β -bloquants.** En raison de ce risque arythmogène, l'instauration du traitement et toute modification de la posologie se feront sous contrôle électrocardiographique rigoureux.

1.8.4. Atropine et isoprénaline

1.8.4.1. Atropine

L'atropine est le prototype des anticholinergiques. L'atropine à usage ophtalmique est abordée au chapitre 16.4.

Positionnement

- L'atropine a une place dans l'anesthésie et dans certaines urgences cardiaques et intoxications.



- L'atropine est aussi utilisée en cas de râles agoniques (indication qui ne figure pas dans le RCP) [voir *Folia d'octobre 2001*].

Indications (synthèse du RCP)

- Bradycardie avec instabilité hémodynamique.
- Intoxication par des inhibiteurs des cholinestérasés (insecticides, armes chimiques) et par des médicaments bradycardisants (voir 20.1.2.4.).
- Prémédication en anesthésie.

Contre-indications

- Celles des anticholinergiques (voir *Intro.6.2.3.*).

Effets indésirables

- Ceux des anticholinergiques (voir *Intro.6.2.3.*).

Interactions

- Risque accru d'effets indésirables anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (voir *Intro.6.2.3.*).

Précautions particulières

- La tachycardie provoquée par l'atropine peut aggraver l'ischémie en cas d'ischémie cardiaque aiguë.

1.8.4.2. Isoprénaline

En cas de bradycardie ayant des conséquences hémodynamiques importantes, la mise en place d'un pacemaker est souvent indiquée. Dans certaines circonstances, on peut utiliser l'isoprénaline en perfusion intraveineuse.

Contre-indications

- Tachyarythmie, affection coronarienne, hypertension sévère.

1.9. Hypotension

1.9.1. Médicaments de l'hypotension aiguë

Positionnement

- En cas d'hypotension aiguë telle que le choc, il va de soi que le traitement causal s'impose en premier lieu.
- Des sympathicomimétiques (dobutamine, noradrénaline) sont souvent administrés en perfusion intraveineuse dans l'hypotension aiguë.
- La dobutamine est parfois utilisée dans l'insuffisance cardiaque aiguë (voir 1.3.).
- L'adrénaline (épinéphrine) peut être utilisée pour la réanimation cardio-pulmonaire en cas d'arrêt cardiaque par exemple, et pour le traitement d'urgence du choc anaphylactique ou d'une autre réaction allergique grave (voir *Intro.7.3.*). Une seringue auto-injectable à usage intramusculaire est disponible (attention à la durée de conservation limitée).
- L'éphédrine et la phényléphrine sont utilisées en cas d'hypotension au cours d'une anesthésie. Contrairement par exemple à l'adrénaline, la noradrénaline et la phényléphrine, l'éphédrine exerce un effet stimulant sur le système nerveux central.
- L'argipressine (arginine vasopressine) est proposée dans le traitement de l'hypotension réfractaire aux catécholamines consécutive à un choc septique.



Effets indésirables

- Tachycardie et hypertension, surtout en cas d'administration intraveineuse et de fortes doses.
- Argipressine: arythmie, ischémie périphérique, ischémie myocardique ou intestinale, intoxication par l'eau.
- Phényléphrine: aussi bradycardie.
- Rare: ischémie locale sévère en cas d'injection accidentelle (le plus souvent dans un doigt) avec les seringues auto-injectables d'adrénaline [voir *Folia de février 2013*].

Interactions

- Adrénaline: diminution de la réponse en cas d'association à des β -bloquants.
- Argipressine: l'utilisation concomitante de carbamazépine, de chlorpropamide, de clofibrate, de carbamide, de fludrocortisone ou d'antidépresseurs tricycliques augmente le risque d'intoxication par l'eau.
- Éphédrine, phényléphrine: risque de crise d'hypertension grave en cas d'utilisation simultanée avec un inhibiteur sélectif de la MAO-A (voir 10.3.3.) ou avec un inhibiteur sélectif de la MAO-B (voir 10.6.4.), mais pas de manière aussi prononcée qu'avec les anciens inhibiteurs non-sélectifs et irréversibles des MAO.
- Noradrénaline: effet hypertenseur renforcé par les antidépresseurs tricycliques et les IMAO; en cas d'association à des β -bloquants non sélectifs, risque d'hypertension et bradycardie réflexe dues à l'effet α -mimétique.

Précautions particulières

- La prudence s'impose chez les patients présentant une affection cardio-vasculaire (en particulier arythmies cardiaques, cardiopathies ischémiques, hypertension), ainsi que chez les patients atteints d'hyperthyroïdie, les diabétiques et les personnes âgées.

1.9.2. Médicaments de l'hypotension chronique

Positionnement

- L'hypotension artérielle chronique constitutionnelle en tant qu'entité pathologique est controversée.
- Une pression artérielle chroniquement basse ne doit être traitée qu'en présence de symptômes gênants.
- Chez les jeunes, une pression artérielle chroniquement basse ne justifie que très rarement un traitement médicamenteux, et il existe peu de preuves que la prise de médicaments apporte un changement durable des chiffres tensionnels ou de la symptomatologie éventuelle.
- Dans l'hypotension orthostatique grave qui peut survenir chez les patients âgés, chez les diabétiques et dans certaines affections neurologiques, l'efficacité de l'étiléfrine, un agoniste β - et α -adrénergique, est peu étayée. Chez ces patients, on utilise parfois des minéralocorticoïdes (préparation magistrale, p.ex. "Gélules à 0,05 mg de fludrocortisone acétate FTM", jusqu'à maximum 0,3 mg par jour). Un supplément de sel et des bas de contention peuvent être utiles. Il est recommandé de dormir en surélevant la tête de lit.

Contre-indications

- Tachyarythmie, cardiopathie ischémique, valvulopathie, cardiomyopathie obstructive, hypertension sévère.
- Glaucome à angle fermé.
- Hypertrophie de la prostate.
- Hyperthyroïdie.

Effets indésirables

- Tachycardie, hypertension.

Grossesse et allaitement

- Diminution de la perfusion utéro-placentaire; irritabilité et tachycardie chez le fœtus.



1.10. Troubles vasculaires artériels

Le naftidrofuryl n'est plus disponible depuis juin 2021.

Positionnement

- Les artériopathies périphériques (claudication, lésions trophiques) constituent une entité clinique bien définie, contrairement à ce que l'on appelle "l'insuffisance vasculaire cérébrale", une entité mal définie.
- Il n'est pas prouvé que ces produits aient un effet cliniquement pertinent. La démonstration d'un effet pharmacologique (p.ex. une augmentation du flux sanguin ou une élévation de la température cutanée) n'est pas une preuve d'efficacité clinique. L'efficacité ne peut être évaluée que par des études contrôlées montrant que l'évolution de paramètres objectivables est influencée favorablement, p.ex. amélioration des lésions trophiques ou allongement cliniquement significatif du périmètre de marche.
- Il faut tenir compte des effets indésirables et du coût.
- Les artériopathies périphériques sont un indicateur important d'un risque cardio-vasculaire élevé. Ces patients ont besoin d'une prise en charge intensive des facteurs de risque cardio-vasculaire: sevrage tabagique, programmes d'exercice physique, surveillance de la tension artérielle, traitement par l'acide acétylsalicylique (*voir 2.1.1.1.*) et par des statines (*voir 1.12.1.*).
- Les approches invasives (stenting, chirurgie) ont une place importante dans les artériopathies périphériques sévères.
- La cinnarizine possède des propriétés antagonistes du calcium et antihistaminiques H sédatives. Elle est également proposée dans le traitement des vertiges et en prophylaxie du mal des transports et de la migraine, mais son utilisation dans ces indications est peu étayée.

Indications (synthèse du RCP)

- Cinnarizine, naftidrofuryl, pentoxyfilline: artériopathies périphériques (*voir aussi la rubrique "Positionnement"*).
- Cinnarizine et piracétam: symptômes d'origine cérébrovasculaire (*voir aussi la rubrique "Positionnement"*).
- Cinnarizine: également traitement des vertiges, prophylaxie du mal des transports et prophylaxie de la migraine (*voir aussi la rubrique "Positionnement"*).

Contre-indications

- Pentoxifylline: hémorragie cérébrale récente ou hémorragie rétinienne, infarctus aigu du myocarde; arythmies cardiaques sévères.
- Piracétam: hémorragie cérébrale, chorée de Huntington.

Effets indésirables

- Cinnarizine: sédation, troubles extrapyramidaux, effets anticholinergiques (notamment sécheresse de la bouche, constipation, *voir Intro.6.2.3.*).
- Naftidrofuryl: œsophagite en cas de prise insuffisante de liquide.
- Pentoxifylline: bouffées de chaleur, troubles gastro-intestinaux, hémorragies (surtout au niveau de la peau et des muqueuses).
- Piracétam: prise de poids, nervosité, hyperactivité, somnolence, tendance accrue aux saignements.

Interactions

- Cinnarizine et piracétam: sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments ayant un effet sédatif ou à l'alcool.

Précautions particulières

- Cinnarizine: prudence chez les patients présentant un glaucome, une hypertrophie bénigne de la prostate ou une rétention urinaire.



- Naftidrofuryl: vu le risque d'œsophagite, à prendre avec une quantité d'eau suffisante et ne pas se coucher immédiatement après la prise.
- Pentoxifylline: diminution de la dose en cas d'insuffisance hépatique.

Posologie

- Étant donné l'efficacité incertaine de ces médicaments, aucune posologie n'est mentionnée.

1.11. Veinotropes et capillarotropes

Positionnement

- Pour certaines préparations veinotropes, des études contrôlées suggèrent qu'elles apportent une diminution temporaire de la gêne subjective et de l'œdème. En cas de gêne importante, un traitement de courte durée peut être essayé. Il n'y a pas d'effet prouvé sur l'évolution de l'insuffisance veineuse, ni sur l'apparition de complications à long terme, telles que les ulcères veineux. Il n'y a pas suffisamment de preuves de bonne qualité en faveur d'un effet bénéfique sur la guérison des ulcères veineux ou sur la prévention de récurrences d'ulcères veineux.
- La prise en charge des problèmes veineux des membres inférieurs repose en premier lieu sur des mesures non médicamenteuses consistant à porter des bas de contention adaptés, à pratiquer une activité physique régulière et à éviter la station debout prolongée.
- L'utilisation de ces produits pour traiter des hémorroïdes est peu étayée.
- Le polidocanol est employé pour la sclérose des varices et des hémorroïdes.

Contre-indications

- Aescine: insuffisance rénale (RCP).
- Polidocanol: (antécédents de) thromboembolie veineuse.

Posologie

- Étant donné l'efficacité incertaine de ces médicaments, aucune posologie n'est mentionnée.

1.12. Hypolipémiants

La prise en charge médicamenteuse de la dyslipidémie dans le cadre de la prévention des maladies cardiovasculaires repose en premier lieu sur les statines.

Des données limitées suggèrent un bénéfice en termes de morbidité avec l'association de statines et d'ézétimibe ou d'inhibiteurs de la PCSK9.

La place de l'inclisiran et de l'acide bempédoïque, par rapport aux autres hypolipémiants, reste à établir: des études, qui évaluent ces molécules à long terme sur des critères d'évaluation cardiovasculaires (morbi-mortalité cardiovasculaire), sont actuellement en cours.

Il n'y a pas de place, ou une place très controversée, pour les résines échangeuses d'anions, les fibrates, l'acide nicotinique, l'acipimox, l'ézétimibe en monothérapie et les acides gras oméga-3.

Positionnement

- L'objectif d'une prise en charge médicamenteuse des dyslipidémies est de prévenir la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires associées à la dyslipidémie, et pas seulement de réduire les taux de lipides. Le traitement d'une dyslipidémie doit s'inscrire dans la prise en charge du risque cardio-vasculaire global. Des modifications du mode de vie telles que le sevrage tabagique, la pratique d'une activité physique suffisante, une alimentation équilibrée et une consommation modérée d'alcool sont essentielles dans un premier temps, et gardent bien entendu leur importance même sous traitement hypolipémiant.
- Les dyslipidémies familiales sont associées à un risque cardio-vasculaire important et nécessitent presque toujours un traitement médicamenteux.



- Des valeurs cibles de LDL-C sont proposées dans les directives européennes les plus récentes. Ces valeurs cibles reposent sur un consensus fondé sur une synthèse de différents types d'études, et pas seulement sur des études randomisées. En prévention primaire, il n'existe pas d'études randomisées ayant évalué la stratégie de titration et le niveau d'éventuelles cibles de LDL, et en prévention secondaire, il n'en existe que quelques-unes. Les directives européennes proposent les valeurs cibles suivantes:
 - en cas de risque global faible à modéré de maladie cardio-vasculaire: une valeur cible < 100 mg/dL.
 - en cas de haut risque: une réduction du LDL-C d'au moins 50% et une valeur cible < 70 mg/dL.
 - en cas de risque fortement accru, tant en prévention primaire qu'en prévention secondaire: une réduction du LDL-C d'au moins 50% et une valeur cible < 55 mg/dL.
 - chez les patients souffrant de maladies cardio-vasculaires connues, ayant présenté un deuxième événement cardio-vasculaire dans les deux ans suivant un premier événement, un taux de LDL-C < 40 mg/dL pourrait même être visé.
 - chez les patients insuffisants rénaux chroniques, qui sont considérés comme des patients à risque cardio-vasculaire accru ou fortement accru, des recommandations spécifiques s'appliquent.
- Statines: avec les statines, un effet favorable sur la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires ainsi que sur la mortalité totale a été observé dans des études cliniques, avec peu d'effets indésirables graves. Les statines ont un rôle important dans la prévention cardio-vasculaire chez les personnes à risque cardio-vasculaire nettement accru, en particulier chez les patients avec une affection cardio-vasculaire connue (prévention secondaire). Chez les personnes à faible risque cardio-vasculaire global, le bénéfice obtenu en termes absolus est faible et le *Number Needed to Treat* (NNT) est donc élevé [voir *Folia de juin 2019*].
- Ézétimibe en monothérapie: aucune étude n'a été menée sur des critères d'évaluation de morbidité ou de mortalité, même chez des patients présentant une intolérance ou une contre-indication aux statines.
- Statine + ézétimibe: un effet positif limité sur la morbidité cardio-vasculaire a été constaté avec la simvastatine + ézétimibe chez des patients en insuffisance rénale (par rapport au placebo) et chez des patients avec un syndrome coronarien récent (par rapport à la simvastatine en monothérapie), mais il n'y avait pas de différence dans la mortalité cardio-vasculaire ou totale [voir *Folia d'avril 2015*, *Folia de novembre 2015* et *Folia de mai 2016*]. Il n'existe pas d'étude clinique ayant évalué le profil d'efficacité et d'innocuité de l'ézétimibe, en association à d'autres statines.
- Fibrates: aucun effet convaincant sur la mortalité n'a été démontré avec les fibrates. Des études avec le gemfibrozil (non disponible en Belgique), le bézafibrate et le fénofibrate ont montré un effet limité sur certains critères d'évaluation cardio-vasculaires dans certains groupes à risque.
- Résines échangeuses d'anions en monothérapie: il existe des données limitées provenant d'études anciennes qui indiquent une diminution de la morbidité et de la mortalité cardio-vasculaires, mais ces médicaments ont de nombreux effets indésirables.
- Acides gras oméga-3: les produits disponibles en Belgique n'ont pas d'effet prouvé sur la morbidité ou la mortalité cardio-vasculaire, que ce soit en prévention primaire ou secondaire [voir *Folia de septembre 2019*].
- L'acide nicotinique et la substance apparentée acipimox (qui ne sont plus disponibles en Belgique): aucun avantage n'a été observé lorsque l'acide nicotinique était associé à une statine ou à une statine + ézétimibe. Dans une étude, il y a eu une augmentation du nombre d'accidents vasculaires cérébraux.
- Inhibiteurs de la PCSK9: l'alirocumab et l'évolocumab sont des anticorps monoclonaux se liant à une protéine qui régule le métabolisme des récepteurs LDL, ce qui augmente le nombre de récepteurs disponibles. Lorsqu'ils sont associés à des statines, ils entraînent une réduction marquée des taux de LDL-cholestérol. Seulement chez les patients présentant une affection athérosclérotique (la grande majorité après un syndrome coronarien aigu), un effet favorable sur la morbidité cardio-vasculaire a été constaté, par rapport à une statine en monothérapie. Le bénéfice en chiffres absolus était faible, il n'y avait aucun bénéfice sur la mortalité cardio-vasculaire et les études étaient de courte durée. Tant que leur efficacité clinique sur des critères d'évaluation forts et leur profil d'effets indésirables ne sont pas davantage documentés à long terme, la place des inhibiteurs de la PCSK9 semble pour l'instant très limitée. Un



autre problème est celui de leur prix très élevé. Ils sont principalement envisagés chez certains patients présentant un risque cardio-vasculaire très fortement accru, p.ex. une hypercholestérolémie familiale [voir *Folia d'octobre 2016, Folia de juillet 2017 et Folia de février 2019*]. En monothérapie, il n'existe pas d'études avec des critères d'évaluation forts, même pas chez les patients intolérants aux statines, bien que cette indication figure dans le RCP.

- L'inclisiran est un petit ARN interférent (*small interfering RNA*) qui limite la synthèse de la protéine PCSK9. Il en résulte une augmentation du nombre de récepteurs LDL disponibles, ce qui entraîne une réduction marquée des taux de LDL-cholestérol. Aucune étude n'a été menée à long terme, sur des critères d'évaluation cardio-vasculaires (morbi-mortalité cardiovasculaire). La place de l'inclisiran par rapport aux autres hypolipémiants reste donc à élucider [voir *Folia d'octobre 2021*].
- L'acide bempédoïque est un inhibiteur de l'ATP-citrate lyase, une enzyme qui intervient dans la synthèse hépatique du cholestérol. Il diminue la production hépatique de LDL-cholestérol. Il est disponible en monopréparation et en association avec l'ézétimibe. Puisqu'il n'a pas encore été évalué sur des critères d'évaluation cardio-vasculaires (morbi-mortalité cardiovasculaire) et sur le long terme, sa place n'est pas encore claire [voir *Folia de janvier 2022*].
- Des préparations à base de levure de riz rouge ou à base de pleurotes sont parfois proposées comme alternative dans le traitement de l'hypercholestérolémie. Elles sont disponibles en vente libre en Belgique sous forme de compléments alimentaires. Leur effet sur les taux de cholestérol est dû à la présence de la monacoline K, une statine naturelle (lovastatine). Il est difficile de déterminer la quantité de produit actif présente dans ces préparations dont la pureté et l'innocuité peuvent être mise en doute. Depuis juin 2022, les préparations à base de levure de riz rouge contenant 3 mg ou plus de monacolines par dose journalière ne sont plus autorisées en Europe. Ces préparations ne sont pas une alternative à la prise en charge médicamenteuse de l'hypercholestérolémie et elles ne peuvent pas être associées aux statines vu le risque de surdosage et de toxicité musculaire [voir *Folia de juin 2014 et Folia de juin 2019*].

Grossesse et allaitement

- Étant donné l'interférence possible sur la synthèse des stéroïdes, il est déconseillé d'utiliser les hypolipémiants pendant la grossesse et la période d'allaitement.

1.12.1. Statines

Les statines inhibent la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A réductase (HMG-CoA réductase), ce qui entraîne une diminution du LDL-cholestérol (LDL-C), du cholestérol non-HDL-C et de l'apolipoprotéine B. Les statines affectent peu le HDL-cholestérol et la Lp(a) et diminuent les triglycérides de 10-20%. Les statines exercent aussi d'autres effets "pléiotropes" sur le processus athérogène, mais l'importance relative de ces effets par rapport à l'effet hypolipémiant n'est pas claire.

Positionnement

- Voir 1.12. et *Folia d'avril 2017*.
- Prévention secondaire: des études montrent un bénéfice cardiovasculaire avec le traitement par statine chez tous les patients présentant une maladie cardio-vasculaire athérosclérotique documentée, quel que soit leur taux de LDL-C.
- Prévention primaire: la place des statines en prévention primaire fait l'objet de discussions. Chez les patients à faible risque cardiovasculaire, il n'est pas certain que les avantages l'emportent sur les inconvénients. Le rapport coût-efficacité est le meilleur chez les patients avec le risque cardio-vasculaire le plus élevé, tels que les patients atteints d'une hypercholestérolémie familiale, les patients diabétiques, les patients atteints d'insuffisance rénale chronique ou les patients avec un risque cardio-vasculaire global accru, évalué par exemple sur base des modèles SCORE2. Le KCE a développé à cet effet un outil d'aide à la décision (www.statines.kce.be) [voir *Folia de mars 2020*].
- Un effet favorable sur la morbidité et la mortalité a été démontré avec toutes les statines disponibles en



Belgique; on suppose un effet de classe. Les patients peuvent réagir très différemment à la même dose de statine. Les statines n'ont pas toutes la même puissance (effet par mg). Les molécules plus puissantes (atorvastatine, rosuvastatine) produisent un effet hypocholestérolémiant plus important. Ces molécules plus puissantes entraînent plus d'effets indésirables [voir *Folia de juillet 2015*].

- La question de savoir si les statines devraient être titrées en fonction des valeurs cibles de LDL-C (approche "treat to target" avec traitement intensif par statine) ou si, comme dans presque toutes les études randomisées, une dose fixe devrait être administrée, fait l'objet de nombreux débats. Plusieurs études observationnelles montrent un avantage d'une titration, mais cette question n'a pas été approfondie dans des études randomisées. En prévention secondaire, dans des études randomisées comparant des doses standard de statines à un traitement intensif (statines plus puissantes et/ou doses plus élevées), le traitement intensif a été associé à un bénéfice supplémentaire limité en termes de morbidité. Ces études étaient de trop petite taille et de puissance statistique insuffisante pour pouvoir se prononcer sur l'effet en termes de mortalité. Il n'existe pas d'études randomisées en prévention primaire.
- Lorsque la diminution du cholestérol est jugée insuffisante malgré la dose maximale tolérée, les statines peuvent être associées à des résines échangeuses d'anions, des fibrates, l'ézétimibe, des inhibiteurs de la PCSK9, l'acide bempédoïque ou l'inclisiran. Un effet bénéfique supplémentaire limité sur la morbidité cardio-vasculaire a été constaté avec l'association ézétimibe + simvastatine, chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou ayant un antécédent récent de syndrome coronarien; il n'y avait toutefois pas de différence en termes de mortalité totale et cardio-vasculaire, et il convient de tenir compte du risque accru d'effets indésirables [voir *Folia de novembre 2015*]. Un effet bénéfique supplémentaire limité sur la morbidité cardio-vasculaire a également été observé avec l'association statine + inhibiteur de la PCSK9, après un traitement de 2 à 3 ans, chez des patients à très haut risque (surtout patients en post-infarctus), sans effet sur la mortalité cardio-vasculaire; on ne dispose pas de données à plus long terme [voir *Folia de juillet 2017 et Folia de février 2019*].

Indications (synthèse du RCP)

- Hypercholestérolémie.
- Prévention des maladies cardio-vasculaires.

Contre-indications

- Insuffisance hépatique et élévation des transaminases (> 3 fois la limite supérieure des valeurs normales) (RCP).
- Atorvastatine: sur le site Web <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl>, l'atorvastatine est considérée comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.
- Rosuvastatine: insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- Un risque plus élevé d'effets indésirables a été démontré en cas de traitement hypolipidémiant intensif [voir *Folia de juillet 2015*].
- Manifestations musculaires: myalgies, myopathie, aboutissant rarement à une rhabdomyolyse et une insuffisance rénale; ce risque augmente chez les personnes âgées et les patients atteints d'insuffisance rénale, et en cas d'association à certains autres médicaments (voir la rubrique "Interactions").
- Troubles gastro-intestinaux, élévation modérée et souvent temporaire des transaminases, rarement hépatite.
- Incidence légèrement accrue de diabète de type 2.
- Rare: polyneuropathie.

Grossesse et allaitement

- Étant donné l'interférence possible sur la synthèse des stéroïdes, il est déconseillé d'utiliser les hypolipidémiants pendant la grossesse et la période d'allaitement.



Interactions

- Risque accru de toxicité musculaire en cas d'association:
 - à d'autres médicaments hypolipémiants tels que les fibrates et l'acide bempédoïque
 - à la colchicine
 - à la ciclosporine,
 - aux (néo)macrolides
 - aux inhibiteurs du CYP3A4 (pour l'atorvastatine et la simvastatine), aux inhibiteurs du CYP2C9 (pour la rosuvastatine) ou aux inhibiteurs de la P-gp (pour l'atorvastatine).
- Les statines étant susceptibles de se fixer sur les résines échangeuses d'anions, elles doivent être prises au moins une heure avant ou quatre heures après la prise de la résine échangeuse d'anions.
- Potentialisation de l'effet des antagonistes de la vitamine K par la rosuvastatine, et peut-être par les autres statines.
- L'atorvastatine est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- La rosuvastatine est un substrat du CYP2C9 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La simvastatine est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- En présence de symptômes évoquant une atteinte musculaire, arrêter temporairement le traitement et mesurer le taux de créatine kinase (CK).
 - si ce taux est inférieur à 4 fois la limite supérieure des valeurs normales, il est recommandé d'interrompre le traitement pendant 2-4 semaines. Si les manifestations musculaires restent inchangées, la statine initiale peut être reprise et d'autres causes des manifestations musculaires doivent être envisagées; si les symptômes s'améliorent, il est recommandé d'instaurer une autre statine. Si ensuite les symptômes réapparaissent, il est recommandé d'instaurer une troisième statine à faible dose ou d'instaurer l'une des statines déjà essayées en adaptant le schéma posologique (un jour sur deux, ou deux fois par semaine).
 - si le taux de CK dépasse 4 fois la limite supérieure des valeurs normales, il est recommandé, après une interruption de 6 semaines ou après normalisation des CK, de réintroduire prudemment une autre statine et/ou d'administrer une dose plus faible, ou de suivre un schéma posologique alternatif.
- En présence de symptômes évoquant des troubles hépatiques, mesurer le taux de transaminases et arrêter le traitement si ce taux se maintient à un niveau 3 fois plus élevé que la limite supérieure des valeurs normales. On peut envisager, après normalisation, de réintroduire prudemment une autre statine et/ou d'administrer une dose plus faible.
- Éviter des doses élevées de statines chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère.

Posologie

- Les statines se prennent de préférence le soir, étant donné que la synthèse de cholestérol a surtout lieu la nuit; pour l'atorvastatine et la rosuvastatine, ceci est probablement moins important vu leur longue durée d'action.
- On débute par une faible dose pour tester la tolérance; après environ 4 semaines la dose peut être augmentée. Chez les patients ayant eu un syndrome coronarien aigu, il est recommandé de commencer d'emblée avec une dose élevée. Pour la discussion sur les valeurs cibles de LDL-C, *voir rubrique "Positionnement"*.
- Éviter des doses élevées de simvastatine (80 mg par jour) en raison du risque accru de rhabdomyolyse [*voir Folia de septembre 2011*].



1.12.2. Fibrates

Les fibrates sont des agonistes des récepteurs nucléaires PPAR- α ; ils modulent l'expression génique de plusieurs enzymes impliquées dans le métabolisme lipidique. Les fibrates induisent une réduction plus importante des triglycérides que les statines. Le taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol baisse aussi, dans une moindre mesure, tandis que le taux de HDL-cholestérol augmente.

Positionnement

- Voir 1.12.
- Aucun effet sur la mortalité cardio-vasculaire et la mortalité totale n'a été démontré avec les fibrates disponibles en Belgique.
- Plusieurs études observationnelles suggèrent qu'un taux de triglycérides à jeun > 150 mg/dl augmente le risque cardio-vasculaire, mais il n'est pas prouvé qu'une réduction de l'hypertriglycéridémie par des médicaments ait un effet positif sur les maladies cardio-vasculaires.
- Les fibrates sont utilisés sans grande preuve dans la prévention de la pancréatite chez les personnes présentant un taux très élevé de triglycérides (> 500-1000 mg/dl à jeun). Cette indication ne figure pas dans les RCP.

Indications (synthèse du RCP)

- Dyslipidémie chez les patients nécessitant un traitement médicamenteux et intolérants aux statines.
- Hypertriglycéridémie.

Contre-indications

- Insuffisance hépatique (RCP).
- Maladies de la vésicule biliaire, y compris calculs biliaires.
- Ciprofibrate, fénofibrate: insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux, atteinte hépatique, lithiase biliaire, pancréatite.
- Myalgies, surtout en cas d'association à une statine ou en cas d'insuffisance rénale.
- Augmentation de la créatinine et de l'homocystéine.

Grossesse et allaitement

- Étant donné l'interférence possible sur la synthèse des stéroïdes, il est déconseillé d'utiliser les hypolipémiants pendant la grossesse et la période d'allaitement.

Interactions

- Potentialisation de l'effet des antagonistes de la vitamine K et des sulfamidés hypoglycémifiants.
- Risque accru de toxicité musculaire en cas d'association à une statine ou à la colchicine.
- Les fibrates étant susceptibles de se fixer sur les résines échangeuses d'anions, ils doivent être pris au moins une heure avant ou quatre heures après la prise de la résine échangeuse d'anions.

1.12.3. Résines échangeuses d'anions

Les résines échangeuses d'anions lient les sels biliaires dans l'intestin et interrompent ainsi leur cycle entéro-hépatique, ce qui entraîne une diminution des taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol. Chez certains patients, une augmentation de la concentration plasmatique des triglycérides est observée.

Positionnement

- Voir 1.12.
- Il existe des données limitées provenant d'études cliniques plus anciennes, dans lesquelles il a été



démontré que les résines échangeuses d'anions réduisaient la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires, mais ces médicaments ne sont plus utilisés en raison de leurs nombreux effets indésirables et de la disponibilité d'alternatives.

Indications (synthèse du RCP)

- Dyslipidémie chez les patients nécessitant un traitement médicamenteux et intolérants aux statines.
- Prurit consécutif à un ictère par cholestase.
- Diarrhée par malabsorption des sels biliaires.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux (nausées, très souvent constipation).
- Déficience en vitamines liposolubles, en acide folique, en calcium et en fer en cas d'usage prolongé de doses élevées.

Grossesse et allaitement

- Étant donné l'interférence possible sur la synthèse des stéroïdes, il est déconseillé d'utiliser les hypolipémiants pendant la grossesse et la période d'allaitement.

Interactions

- Fixation de certains médicaments, entre autres les glycosides digitaliques, les antagonistes de la vitamine K, la lévothyroxine, les contraceptifs oraux et le contraceptif d'urgence lévonorgestrel [voir *Folia de novembre 2021*], les fibrates, les statines et l'ézétimibe, sur les résines échangeuses d'anions: ces médicaments doivent donc être pris au moins une heure avant, ou quatre heures après la prise des résines échangeuses d'anions.

Administration et posologie

- Les résines échangeuses d'anions sont disponibles sous forme de poudre, à dissoudre dans un liquide.
- Elles doivent être prises avant ou pendant le repas, avec beaucoup de liquide, de préférence le matin.
- La dose doit être augmentée progressivement.

1.12.4. Ézétimibe

L'ézétimibe inhibe de façon sélective l'absorption intestinale du cholestérol, ce qui entraîne une diminution des taux de cholestérol total et du LDL-cholestérol. Il n'a que peu d'effet sur les triglycérides et sur le HDL-cholestérol.

Positionnement

- Voir 1.12.
- L'ézétimibe en monothérapie n'a pas été étudié sur des critères d'évaluation cliniques forts, même chez les patients ayant une intolérance à une statine.
- L'ézétimibe, en association avec une statine, a un effet limité sur la morbidité cardio-vasculaire chez certains patients à risque, mais pas d'effet avéré sur la mortalité cardio-vasculaire et totale [voir *Folia de novembre 2015*].

Indications (synthèse du RCP)

- Dyslipidémie: en monothérapie, chez les patients nécessitant un traitement médicamenteux et intolérants aux statines; en association à une statine, lorsqu'une réduction supplémentaire du cholestérol total ou du LDL-cholestérol est recherchée, en plus de celle obtenue avec la dose maximale tolérée de la statine.
- Prévention secondaire des événements cardio-vasculaires chez les patients avec un antécédent d'accident coronarien aigu, déjà traités ou non par une statine (voir rubrique "Positionnement" en ce qui concerne l'ézétimibe en monothérapie).



Contre-indications

- Insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Céphalées, troubles gastro-intestinaux, élévation des enzymes hépatiques.
- Atteinte musculaire avec rarement (surtout en association avec une statine) une rhabdomyolyse [voir *Folia d'avril 2005*].

Grossesse et allaitement

- Étant donné l'interférence possible sur la synthèse des stéroïdes, il est déconseillé d'utiliser les hypolipémiants pendant la grossesse et la période d'allaitement.

Interactions

- Lézétimibe étant susceptible de se fixer sur les résines échangeuses d'anions, il doit être pris au moins une heure avant ou quatre heures après la prise de la résine échangeuse d'anions.

1.12.5. Acides gras oméga-3

À fortes doses, les acides gras oméga-3 (> 2 g/jour) baissent les taux de VLDL et de triglycérides en diminuant la synthèse hépatique des triglycérides.

Positionnement

- Voir 1.12.
- Quelques études anciennes montraient un effet limité en prévention secondaire, mais des études plus récentes ne montrent aucun bénéfice. Un bénéfice est toutefois suggéré dans une étude portant sur un dérivé de l'acide eicosapentaénoïque à forte dose, non disponible en Belgique, mais l'étude en question présente des lacunes méthodologiques [voir *Folia de septembre 2019*].

Indications (synthèse du RCP)

- La spécialité à base d'acides gras oméga-3 est proposée dans certaines formes d'hypertriglycéridémie.

Effets indésirables

- Dyspepsie et autres troubles gastro-intestinaux, élévation modérée des enzymes hépatiques.
- Rare: éruption cutanée, urticaire, saignements.

Interactions

- Potentialisation de l'effet des antagonistes de la vitamine K lorsqu'ils sont utilisés simultanément avec des doses élevées d'acides gras oméga-3.

Grossesse et allaitement

- Étant donné l'interférence possible sur la synthèse des stéroïdes, il est déconseillé d'utiliser les hypolipémiants pendant la grossesse et la période d'allaitement.

1.12.6. Inhibiteurs de la PCSK9

Lalirocumab et l'évolocumab sont des anticorps monoclonaux se liant à une protéine qui régule le métabolisme des récepteurs LDL, ce qui augmente le nombre de récepteurs disponibles.

Positionnement

- Voir 1.12.
- Il n'existe pas d'études avec critères d'évaluation forts sur la monothérapie chez les patients intolérants



aux statines, même si cette indication figure le RCP.

Indications (synthèse du RCP)

- Hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou dyslipidémie mixte:
 - en association à une statine seule ou une statine avec d'autres hypolipémiants, lorsqu'une réduction supplémentaire du LDL-cholestérol est recherchée;
 - en monothérapie ou en association à d'autres hypolipémiants en cas de contre-indication ou d'intolérance aux statines.
- Prévention cardio-vasculaire chez les patients atteints d'une maladie cardio-vasculaire athéroscléreuse avérée:
 - en association à une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans d'autres hypolipémiants;
 - en monothérapie ou en association à d'autres hypolipémiants en cas de contre-indication ou d'intolérance aux statines.
- Évolocumab: aussi hypercholestérolémie familiale homozygote, en association à d'autres hypolipémiants.
- Ces médicaments ne sont remboursés que sous certaines conditions.

Effets indésirables

- Réactions au site d'injection.
- Symptômes des voies respiratoires supérieures et syndrome pseudo-grippal.
- Myalgies ou arthralgies (rare).
- Rarement formation d'anticorps (neutralisants); l'impact clinique à long terme n'est pas clair.

Grossesse et allaitement

- Étant donné l'interférence possible sur la synthèse des stéroïdes, il est déconseillé d'utiliser les hypolipémiants pendant la grossesse et la période d'allaitement.

1.12.7. Inclisiran

L'inclisiran est un petit ARN interférent (*small interfering RNA*) qui limite la synthèse de la protéine PCSK9. Ainsi le nombre de récepteurs LDL disponibles augmente, ce qui entraîne une réduction marquée des taux de LDL-cholestérol.

Positionnement

- Voir 1.12.

Indications (synthèse du RCP)

- Hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou dyslipidémie mixte:
 - en association à une statine, seule ou avec d'autres hypolipémiants, chez les patients chez qui on vise une diminution plus prononcée du LDL-cholestérol;
 - en monothérapie ou en association à d'autres hypolipémiants en cas de contre-indication ou d'intolérance aux statines.
- Ce médicament n'est remboursé que sous certaines conditions.

Effets indésirables

- Réactions au site d'injection.

Grossesse et allaitement

- Étant donné l'interférence possible sur la synthèse des stéroïdes, il est déconseillé d'utiliser les hypolipémiants pendant la grossesse et la période d'allaitement.



1.12.8. Acide bempédoïque

L'acide bempédoïque est un inhibiteur de l'ATP-citrate lyase qui intervient dans la synthèse hépatique du cholestérol. Il diminue les taux de LDL-cholestérol.

Positionnement

- Voir 1.12.

Indications (synthèse du RCP)

- Hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou dyslipidémie mixte:
 - en association avec une statine ou une statine et d'autres hypolipémiants, chez les patients chez qui on vise une diminution plus prononcée du LDL-cholestérol
 - en monothérapie ou en association avec d'autres hypolipémiants en cas d'intolérance ou de contre-indications aux statines.
- Ce médicament n'est remboursé que sous certaines conditions.

Contre-indications

- Administration concomitante de simvastatine à une dose supérieure à 40 mg.

Effets indésirables

- Hyperuricémie avec risque de crise de goutte, surtout chez les patients prédisposés.
- Douleurs aux extrémités, anémie, augmentation des enzymes hépatiques.

Grossesse et allaitement

- Étant donné l'interférence possible sur la synthèse des stéroïdes, il est déconseillé d'utiliser les hypolipémiants pendant la grossesse et la période d'allaitement.

Interactions

- Augmentation des concentrations plasmatiques des statines avec risque de myopathie (et rhabdomyolyse).

Précautions particulières

- Evaluation de la fonction hépatique en début de traitement, et régulièrement chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère. Le traitement doit être interrompu si les transaminases sont trois fois supérieures à la limite supérieure de la norme.

1.12.9. Associations

Positionnement

- Voir 1.12. pour le positionnement des différents médicaments en monothérapie.
- Ézétimibe + statine: l'ajout d'ézétimibe à la simvastatine diminue légèrement la morbidité cardiovasculaire, par rapport à la simvastatine en monothérapie, chez les patients atteints d'insuffisance rénale et chez les patients avec un syndrome coronarien récent. Il n'y a aucun effet prouvé sur la mortalité totale ou cardio-vasculaire. On ne dispose pas de données cliniques sur des critères d'évaluation forts (mortalité, morbidité) en ce qui concerne l'ajout d'ézétimibe à l'atorvastatine ou à la rosuvastatine.
- Fibrate + statine: rien ne prouve la supériorité de cette association en termes de réduction de la morbidité ou de la mortalité cardio-vasculaire, par rapport à la statine en monothérapie.
- Acide bempédoïque + ézétimibe: cette association semble plus efficace que chacun des composés en monothérapie pour réduire le LDL-cholestérol, mais il n'existe pas d'études en prévention de la morbi-mortalité cardiovasculaire.



Indications (synthèse du RCP)

- Ézétimibe + statine:
 - hypercholestérolémie chez les patients à haut risque cardio-vasculaire lorsqu'une réduction supplémentaire du cholestérol total ou du LDL-cholestérol est recherchée, en plus de celle obtenue avec la dose maximale tolérée d'une statine seule.
 - prévention secondaire des événements cardio-vasculaires chez les patients avec un antécédent d'accident coronarien aigu, déjà traités ou non par une statine.
- Fénofibrate + pravastatine: hyperlipidémie mixte chez les patients dont le taux de LDL-cholestérol est contrôlé de manière adéquate par pravastatine 40 mg en monothérapie, afin de réduire le taux de triglycérides et d'augmenter le taux de HDL-cholestérol.
- Acide bempédoïque + ézétimibe: hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte: en association avec une statine chez les patients chez qui on vise une diminution plus prononcée du LDL-cholestérol, ou en monothérapie en cas d'intolérance ou de contre-indications aux statines.

Contre-indications

- Celles de chaque substance: voir 1.12.1., 1.12.2., 1.12.4. et 1.12.8..
- Insuffisance hépatique (RCP).
- Pravastatine + fénofibrate: également insuffisance rénale sévère (RCP).
- Acide bempédoïque + ézétimibe: administration concomitante avec des statines en cas d'affection hépatique évolutive ou d'élévation persistante des enzymes hépatiques.

Effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions, et précautions particulières

- Ceux de chaque substance: voir 1.12.1., 1.12.2., 1.12.4. et 1.12.8..
- Risque accru de toxicité musculaire. Les associations contenant une forte dose de simvastatine (80 mg par jour) doivent être évitées en raison du risque accru de rhabdomyolyse.
- L'association acide bempédoïque + ézétimibe est déconseillée en cas d'insuffisance hépatique modérée.
- Étant donné l'interférence possible sur la synthèse des stéroïdes, il est déconseillé d'utiliser les hypolipémiants pendant la grossesse et la période d'allaitement.

1.13. Médicaments de l'hypertension pulmonaire

- L'ambrisentan, le bosentan et le macitentan sont des antagonistes des récepteurs de l'endothéline.
- Le sildénafil et le tadalafil sont des inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5. Le sildénafil et le tadalafil sont aussi utilisés dans les problèmes d'érection (voir 7.3.1.).
- L'époprosténol (voir 2.1.1.4.) est une prostaglandine naturelle.
- Le riociguat stimule la guanylate cyclase soluble.
- Le sélexipag est un agoniste sélectif du récepteur de la prostacycline.
- Le tréprosténil est un analogue de la prostacycline.
- L'iloprost, un analogue synthétique de la prostaglandine, est retiré du marché depuis septembre 2020.

Positionnement

- Ces médicaments sont utilisés en monothérapie ou associés, dans certaines formes d'hypertension pulmonaire.

Contre-indications

- Ambrisentan: fibrose pulmonaire idiopathique, **grossesse**, insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Bosentan: **grossesse**, insuffisance hépatique (RCP).
- Macitentan: **grossesse**, insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Riociguat: utilisation concomitante d'inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5 ou de dérivés nitrés,



pneumonie interstitielle idiopathique, **grossesse**, insuffisance hépatique sévère (RCP).

- Sélexipag: affection coronarienne sévère, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral récent, insuffisance cardiaque, arythmies sévères, valvulopathie.
- Sildénafl et tadalafil: *voir 7.3.1.*
- Tréprostinil: hypertension pulmonaire liée à une maladie veino-occlusive, dysfonctionnement sévère du ventricule gauche ou insuffisance cardiaque décompensée, anomalies valvulaires avec dysfonctionnement myocardique, cardiopathie ischémique, arythmie sévère, hémorragie active, insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Ambrisentan, bosentan et macitentan: élévation des enzymes hépatiques et toxicité hépatique, anémie, œdème, bouffées de chaleur, congestion nasale.
- Epoprosténo: *voir 2.1.1.4.*
- Iloprost: saignements, hypotension, toux, céphalées.
- Riociguat: céphalées, vertiges, troubles gastro-intestinaux, œdème.
- Sélexipag: céphalées, troubles gastro-intestinaux, bouffées de chaleur.
- Sildénafl et tadalafil: *voir 7.3.1.*
- Tréprostinil: céphalées, vasodilatation, troubles gastro-intestinaux, éruptions cutanées, douleurs de la mâchoire, réaction au site de perfusion, vertiges, hypotension, hémorragies, prurit, douleurs musculaires, articulaires et aux extrémités, œdème.

Grossesse et allaitement

- **L'ambrisentan, le bosentan, le macitentan et le riociguat sont contre-indiqués pendant la grossesse (tératogénicité chez l'animal) et pendant la période d'allaitement.**
- Le profil d'innocuité de l'époprosténo, du sélexipag, du sildénafl, du tadalafil et du tréprostinil n'est pas suffisamment documenté pendant la grossesse et l'allaitement; pour des raisons de sécurité, leur utilisation pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillée dans la plupart des cas dans les RCP.

Interactions

- La ciclosporine augmente les concentrations plasmatiques de l'ambrisentan et du bosentan.
- Bosentan: risque accru de toxicité hépatique en cas d'association au glibenclamide.
- L'ambrisentan est un substrat du CYP2C19 et du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- Le bosentan est un substrat et inducteur du CYP3A4 et un inducteur du CYP2C9 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*) avec entre autres: diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K. Une autre interaction importante résultant de l'induction enzymatique (CYP3A4) est la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception d'urgence hormonale par voie orale [*voir Folia de novembre 2021*, incluant des recommandations pour éviter l'interaction].
- Le macitentan est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Riociguat: l'utilisation concomitante de dérivés nitrés ou d'inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 est contre-indiquée en raison du risque accru d'hypotension.
- Le riociguat est un substrat du CYP2C8, du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- Le sélexipag est un substrat du CYP2C8 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Sildénafl et tadalafil, *voir 7.3.1.*
- Le tréprostinil est un substrat du CYP2C8 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*). Risque accru d'hémorragie en cas d'association du tréprostinil à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels que les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).



1.14. Alprostadil

L'alprostadil est une prostaglandine E.

Positionnement

- L'alprostadil est utilisé pour rouvrir ou maintenir l'ouverture du canal artériel chez les nouveau-nés atteints de certaines anomalies cardiaques ducto-dépendantes. Une autre spécialité à base d'alprostadil, destinée à l'administration intracaverneuse dans les troubles de l'érection, est mentionnée au chapitre 7.3.3.

Contre-indications

- Alprostadil: nouveau-nés atteints du syndrome de détresse respiratoire (maladie des membranes hyalines).

1.15. Médicaments pour stimuler la fermeture du canal artériel

Positionnement

- L'ibuprofène et l'indométacine sont utilisés en perfusion pour fermer un canal artériel ouvert persistant.

Contre-indications

- Insuffisance rénale sévère (RCP).

1.16. Associations pour la prévention cardio-vasculaire

Positionnement

- De telles associations fixes ne permettent pas d'ajuster individuellement la dose de chacun des principes actifs, mais elles pourraient faciliter l'observance thérapeutique. Il n'est pas prouvé que cette approche donne de meilleurs résultats qu'une approche individuelle des principaux facteurs de risque [voir *Folia de novembre 2019*]. De plus, il existe un risque de méconnaissance du patient de ce qu'il prend et à quelle dose, ce qui peut conduire à des erreurs thérapeutiques.

Indications (synthèse du RCP)

- Acide acétylsalicylique + atorvastatine + ramipril: prévention secondaire des accidents cardio-vasculaires chez les patients contrôlés avec chacun des composants individuels.
- Atorvastatine + périndopril: prise en charge du risque cardio-vasculaire de l'adulte déjà contrôlé avec chacun des composants individuels.
- Atorvastatine + périndopril + amlodipine: hypertension artérielle et/ou maladie coronarienne stable (angine de poitrine stable, post-infarctus) chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire ou une hyperlipidémie mixte et déjà contrôlé avec chacun des composants individuels.

Contre-indications

- Voir 1.6., 1.7.1., 1.12.1. et 2.1.1.1.
- Acide acétylsalicylique + atorvastatine + ramipril: insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Atorvastatine + périndopril + amlodipine: insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions, et précautions particulières

- Voir 1.6., 1.7.1., 1.12.1. et 2.1.1.1.



Posologie

- Nous ne mentionnons pas de posologie ci-dessous; tous ces produits sont à prendre une fois par jour.