



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. Médicaments divers dans des pathologies cardio-vasculaires
- 1.15. 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.*)

Aucune étude ne montre un bénéfice sur des critères d'évaluation forts pour les médicaments suivants:

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

- 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 progressive au niveau cérébral, cardiaque ou rénal, ou en cas de (pré)-éclampsie. En cas de crise hypertensive avec atteinte d'organe ou avec symptômes neurologiques, des antihypertenseurs sont administrés en milieu hospitalier, le plus souvent par voie parentérale; le choix du médicament dépend de la gravité de la crise, des comorbidités éventuelles, de la comédication et des organes cibles touchés.^{1 2} Une chute trop brutale de la pression artérielle doit être évitée, particulièrement en cas d'accidents vasculaires cérébraux et chez les personnes âgées.^{1 2} En cas de crise hypertensive sans atteinte organique, un traitement par voie orale est instauré ou majoré en suivant les recommandations des guidelines généraux sur l'hypertension; il n'existe pas de préparation de premier choix validée.²
- 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.³ La prise en charge de l'hypertension est basée sur le risque cardio-vasculaire global du patient⁴, déterminé selon les critères européens SCORE ou SCORE2.^{5 6} La prise en charge sera notamment déterminée par la présence ou l'absence d'atteintes organiques.⁴
- En présence d'une hypertension légère à modérée, la tension doit être mesurée plusieurs fois, à différents moments, avant d'instaurer un traitement médicamenteux. Le diagnostic sera confirmé par automesure tensionnelle à domicile ou par mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures.³
- Une hypertension secondaire est rare; surtout chez les sujets jeunes, en cas d'hypertension d'apparition brutale ou de résistance au traitement médicamenteux malgré une bonne observance thérapeutique, ce diagnostic peut être envisagé.³
- Traitement non médicamenteux
 - La prise en charge consiste systématiquement à proposer des mesures hygiéno-diététiques qui diminuent la tension artérielle et le risque cardiovasculaire (sevrage tabagique, modération de la consommation d'alcool, régime méditerranéen, perte de poids, réduction de la consommation de sel, activité physique, réduction du stress), souvent – mais pas nécessairement - en association avec un traitement médicamenteux.⁴
- 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 albuminurie). Chez les patients présentant une hypertension artérielle légère et un faible risque cardio-vasculaire, des modifications du mode de vie peuvent être conseillées dans un premier temps. Un traitement médicamenteux ne sera initié 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 est instauré d'emblée, en même temps qu'une adaptation du style de vie. Cette stratégie est également suivie en cas de valeurs $\geq 140/90$ mmHg en présence de lésions organiques ou d'un risque cardio-vasculaire fortement accru.⁴
 - 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.⁴ 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*).⁷
 - La plupart des guides de pratique clinique préconisent d'associer des antihypertenseurs à faibles doses, plutôt que d'utiliser un seul antihypertenseur dont la dose serait augmentée jusqu'à la dose maximale. Ceci pour limiter le risque d'effets indésirables et parce que les antihypertenseurs utilisés en association ont des modes d'action différents qui peuvent avoir un effet additif sur la baisse de la tension. Certains guides de pratique clinique conseillent de débiter directement le traitement avec une association⁴, mais cette recommandation n'est pas basée sur des données d'études randomisées [*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*].⁸ C'est notamment un bon choix en cas d'hypertension systolique chez les patients âgés.^{9 10} L'effet antihypertenseur des diurétiques persiste, même si l'effet diurétique n'est plus perceptible après quelques semaines.⁸



- 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.¹¹
- Un antagoniste du calcium est justifié en présence d'hypertension systolique chez le patient âgé⁹ et peut être choisi en cas d'angine de poitrine stable.⁴
- Un IECA peut être choisi en cas de dysfonction ventriculaire gauche, par exemple en post-infarctus, et en cas d'albuminurie modérée (stade A2) ou sévère (stade A3) (diabétique et non diabétique).⁴
- Un sartan peut être choisi (mais moins bien étayé que les IECA) en cas de dysfonction ventriculaire gauche, et en cas d'albuminurie modérée (stade A2) ou sévère (stade A3) (diabétique et non diabétique). Les sartans peuvent aussi être utilisés lorsque le patient développe une toux persistante sous IECA.⁴
- Certaines données suggèrent que les antagonistes du calcium et les diurétiques seraient plus efficaces que les β -bloquants, les IECA ou les sartans pour traiter l'hypertension chez un patient d'origine africaine.^{4,12}
- Chez bon nombre de patients, l'objectif tensionnel ne sera atteint qu'après avoir associé plusieurs antihypertenseurs, en particulier chez les patients qui présentent une hypertension modérée à sévère et/ou un risque cardio-vasculaire élevé justifiant un objectif tensionnel strict.⁴ La plupart des antihypertenseurs peuvent être utilisés en association, mais l'association d'un IECA à un sartan est déconseillée car ils agissent sur le même système; cette association entraîne une augmentation des effets indésirables sans bénéfice sur les critères d'évaluation cardiovasculaires.^{4,13}
- Un traitement antihypertenseur est également utile chez les patients de plus de 65 ans, même en cas d'hypertension systolique isolée.⁴ 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.⁹ L'instauration d'un traitement peut encore se justifier chez les personnes de plus de 80 ans hypertendus en bonne santé.^{4,9} Une baisse trop rapide ou trop prononcée de la pression artérielle expose à un risque d'hypoperfusion des organes vitaux.
- Cibles tensionnelles: les derniers guidelines européens de l'ESH et de l'ESC proposent une valeur cible inférieure à 130/80 mmHg, si le traitement est bien toléré. Chez les personnes âgées, des cibles tensionnelles légèrement plus souples sont proposées: chez les plus de 65 ans, une tension systolique de 130-140 mmHg ou moins si la tolérance est bonne, et chez les plus de 80 ans, une tension systolique de 140-150 mmHg ou moins si la tolérance est bonne. Chez les personnes âgées vulnérables, les cibles tensionnelles sont à déterminer individuellement, en fonction de la tolérance du patient.^{14,15}
- 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.¹⁶

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
 - L'hypertension pendant la grossesse peut avoir des conséquences graves pour la mère et l'enfant. Les valeurs seuils et les cibles pour le traitement médicamenteux de l'hypertension pendant la grossesse sont peu documentées. La plupart des guidelines fixent actuellement le seuil de traitement à 140/90 mmHg.¹⁷ Des seuils encore plus stricts ($< 140/90$ mmHg) sont seulement documentés chez des femmes souffrant d'hypertension préexistante.¹⁸ En cas d'hypertension sévère ($> 160/110$ mmHg), la patiente doit être renvoyée à un service spécialisé pour obtenir le plus rapidement possible un contrôle de la tension artérielle.¹⁷
 - Antihypertenseurs pendant la grossesse:
 - 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 est proposé comme premier choix dans la plupart des sources. Le labétalol est le mieux documenté, mais l'aténolol, le métoprolol et le propranolol sont également considérés comme probablement sûrs. L'utilisation prolongée des β -bloquants précités par la mère pourrait toutefois être associée à un retard de croissance intra-utérin. Les autres β -bloquants ne sont pas suffisamment documentés pendant la grossesse. **L'utilisation d'un β -bloquant au cours du troisième trimestre et pendant 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 méthildopa 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 (alpha-bloquants, clonidine et moxonidine, urapidil), 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 suivants: labétalol, métoprolol et propranolol
 - les antagonistes du calcium suivants: nifédipine, nicardipine et vérapamil
 - les IECA suivants: captopril, énalapril, périndopril et quinapril
 - la méthildopa
 - 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.
- On ne dispose pas de preuves suffisantes qui montrent que le moment de prise des médicaments antihypertenseurs (le matin ou au coucher) influence leur efficacité.^{19 20}
- 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

Positionnement

- Voir 1.1.
- La place des α -bloquants dans le traitement de l'hypertension est limitée (observation d'une incidence accrue de l'insuffisance cardiaque, en comparaison avec la chlortalidone²¹). Dans les guides de pratique clinique actuels, ils sont seulement proposés, en association à d'autres antihypertenseurs, en cas d'hypertension réfractaire.⁴
- 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.

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. La méthyl dopa est une alternative acceptable à un bêta-bloquant ou à un antagoniste du calcium.¹⁷ 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, voir 18.1.5.).
- La guanfacine, qui n'est plus utilisée comme antihypertenseur, est utilisée dans le traitement du TDAH chez l'enfant, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux médicaments psychostimulants (voir 10.4.).^{22 23} La clonidine (à libération modifiée, non disponible en Belgique) est également utilisée *off-label* dans cette indication, sur la base de preuves limitées.^{22 23}

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, fatigue, 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, vertiges, dépression, nausées, troubles hépatiques, bradycardie, hypotension orthostatique, rétention hydrosodée, œdème, congestion nasale, dysfonction érectile, diminution de la libido, anémie hémolytique avec test de Coombs positif.
- Moxonidine: sédation, asthénie, sécheresse buccale, céphalées, vertiges, troubles du sommeil, nausées, troubles gastro-intestinaux, éruptions cutanées, prurit, 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.
- La méthylidopa 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.
- Clonidine et moxonidine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Utilisée en fin de grossesse, la clonidine pourrait exposer le nouveau-né à un risque de rebond hypertensif.
- L'utilisation de la clonidine est déconseillée pendant l'allaitement en raison d'une toxicité potentielle chez le nourrisson.

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.
- Diminution de l'absorption de la méthildopa en cas d'utilisation concomitante de fer.
- 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

L'urapidil possède des propriétés alpha-bloquantes en plus de ses propriétés vasodilatatrices.

Positionnement

- Voir 1.1.
- En l'absence d'études à long terme avec des critères d'évaluation forts, 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 (importées de l'étranger (voir Intro.2.11.15.) ou préparées en magistrale) dans le traitement des crises hypertensives et en cas d'hypertension ne répondant pas suffisamment aux autres antihypertenseurs.⁴

Indications (synthèse du RCP)

- Urapidil:
 - Crises hypertensives.
 - Hypertension périopératoire.

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, rarement, syndrome pseudo-lupique (après un traitement prolongé à forte dose), insuffisance rénale aiguë.

Grossesse et allaitement

- Pour la prise en charge de l'hypertension pendant la grossesse, voir la rubrique "Grossesse et allaitement" du chapitre 1.1.
- L'hydralazine était autrefois utilisée dans l'hypertension sévère pendant la grossesse, mais cette utilisation a été abandonnée. Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette préparation au cours du premier trimestre de grossesse (pas ou peu d'informations). Les données d'utilisation au cours du deuxième et troisième trimestre de grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Urapidil: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette préparation pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

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.⁴ En cas d'intolérance, il est souvent difficile de savoir quel composant est en cause. 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.
- Certaines associations sont plus coûteuses que les deux ou trois composants pris séparément.
- Certains guides de pratique clinique conseillent d'utiliser des associations en traitement initial⁴, mais cette recommandation ne repose pas sur des données d'études randomisées [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 (sévére) 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.²⁴ Il est nécessaire d'administrer immédiatement des médicaments anti-ischémiques (dérivés nitrés et éventuellement β -bloquants), des antiagrégants (acide acétylsalicylique et un inhibiteur du récepteur P2Y₁₂) et des anticoagulants (héparines, fondaparinux ou bivaluridine). Parfois, une revascularisation rapide (ACTP ou PAC) est également nécessaire.²⁵ Si le traitement antiagrégant est déjà commencé à domicile, il est important d'utiliser une forme rapidement soluble d'acide acétylsalicylique (160 à 325 mg); si seuls des comprimés gastro-résistants sont disponibles, il faut demander au patient de les croquer (*voir 2.1.1.1.*).²⁴
- 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.*).²⁶
- 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 cardio-vasculaires.²⁶
 - Les dérivés nitrés, la molsidomine, l'ivabradine et la ranolazine sont aussi utilisés; pour ces médicaments, seul le bénéfice symptomatique est prouvé.
 - Les dérivés nitrés soulagent les symptômes et améliorent temporairement la tolérance à l'effort²⁶, mais aucune étude n'a montré de bénéfice en termes de morbidité et de mortalité cardiovasculaires.²⁷
 - La molsidomine possède quelques propriétés des dérivés nitrés. La molsidomine n'a fait l'objet que de très peu d'études cliniques de qualité; 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; le rapport bénéfice/risque est incertain [*voir Folia de janvier 2013 et Folia de janvier 2015*].^{26 28}
 - 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*].
 - 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).
 - Dans quelques études plus anciennes, certains IECA (périndopril, ramipril) ont été associés à un effet cardioprotecteur additionnel limité chez des patients présentant une maladie coronarienne chronique et/ou présentant un risque cardiovasculaire élevé, lorsqu'ils étaient ajoutés à un traitement existant (qui n'était pas optimal, selon les normes actuelles).^{26 29 30} Nombre de ces patients présentaient une ou plusieurs pathologies justifiant de toute façon le recours à un IECA selon les guidelines (actuels) (antécédent d'infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque).



- 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.

Indications (synthèse du RCP)

- Voie sublinguale:
 - Prévention et traitement des crises d'angine de poitrine.
- Voie orale:
 - Prévention des crises d'angine de poitrine.
 - Traitement d'entretien de l'angine de poitrine.
 - Insuffisance cardiaque aiguë et chronique.
- Voie transdermique:
 - Traitement d'entretien de l'angine de poitrine.
- Voie intraveineuse:
 - Angine de poitrine instable ou réfractaire.
 - Insuffisance cardiaque aiguë et chronique persistante.
 - Infarctus aigu du myocarde.

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.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi des dérivés nitrés pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- Hypotension en cas d'association à des médicaments antihypertenseurs ou à l'alcool.
- Hypotension sévère, insuffisance cardiaque et, rarement, infarctus du myocarde et décès, en cas d'association à un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (voir 7.3.1.).
- Hypotension sévère en cas d'association au riociguat (voir 1.14.).

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.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la molsidomine pendant la grossesse (pas ou peu d'informations, sur base du RCP).

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

- 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 (voir Folia de janvier 2015):
 - 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.
- Allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes (*voir Intro.6.2.2.*), risque qui peut être exacerbé par la diminution de la fréquence cardiaque.
- Très fréquent: phosphènes (flash lumineux) au début du traitement, généralement transitoires; vue trouble.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de l'ivabradine pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

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.*).

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la ranolazine pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

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.

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.*), ou le complexe sacubitril/valsartan (à la place de l'IECA ou du sartan)
- les β -bloquants (documenté avec le bisoprolol, le carvedilol, le métoprolol et le nébivolol, *voir 1.5.*)
- un antagoniste de l'aldostérone (*voir 1.4.2.*)
- une gliflozine (ou inhibiteur du SGLT2, *voir 5.1.9.*)

Ont une place plus limitée:

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

- Insuffisance cardiaque aiguë
 - L'insuffisance cardiaque aiguë est une urgence qui nécessite l'administration, en phase préhospitalière, de diurétiques de l'anse par voie parentérale et de dérivés nitrés par voie sublinguale.³¹ La morphine est administrée en ambulatoire uniquement en cas d'anxiété, de douleur ou de détresse,^{31 32} et l'oxygène est administré en cas de baisse de la saturation en oxygène.^{31 33} En



milieu hospitalier, il y a aussi une place pour l'utilisation intraveineuse d'acétazolamide³⁴, 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).^{33 35 36}

- Insuffisance cardiaque chronique
 - Voir *guideline du WOREL sur l'insuffisance cardiaque chronique*.
 - Les diurétiques soulagent les symptômes liés à la rétention hydrosodée dans toutes les formes d'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.^{37 38 39}
 - Insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection réduite:
 - Selon les guidelines actuels, le traitement de fond de l'insuffisance à fraction d'éjection réduite consiste en une association de quatre médicaments ("*foundational therapy*") : un inhibiteur du système rénine-angiotensine (IECA, sartan ou complexe sacubitril/valsartan), un bêta-bloquant, un antagoniste de l'aldostérone et une gliflozine.^{37 38}
 - Les IECA ont un effet positif sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires et augmentent la qualité de vie du patient.^{37 38}
 - Les sartans sont moins documentés que les IECA dans l'insuffisance cardiaque et ont seulement une place lorsque les IECA ne sont pas bien tolérés (p.ex. en raison d'une toux).^{37 38} Concernant l'association d'un IECA et d'un sartan, aucune donnée ne prouve sa plus-value par rapport à un IECA en monothérapie. Il n'y a pas de bénéfice en termes de morbidité ou de mortalité, et le risque de complications (insuffisance rénale, hyperkaliémie) est accru [voir *Folia de septembre 2013*].^{38 13}
 - Le complexe sacubitril/valsartan peut être envisagé dans une population sélectionnée en remplacement d'un IECA ou d'un sartan (voir 1.3.2., *Folia de décembre 2016 et Folia d'août 2022*).^{37 38} 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.
 - Les β -bloquants augmentent la qualité de vie et l'espérance de vie. Ils sont initiés dès que le patient est stable.^{37 38}
 - Les antagonistes de l'aldostérone (spironolactone ou éplérénone) ont seulement été étudiés chez des patients dont les symptômes persistaient sous un traitement de fond adéquat avec un IECA et un β -bloquant. Ils avaient un effet positif sur la mortalité et la morbidité.^{37 38}
 - 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 5.1.9.) semblent 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 [voir *Folia de février 2021*]. Dans les 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^{37 38}, 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.
 - Les guidelines préconisent une introduction séquentielle rapide ou simultanée de ces médicaments.^{37 38} Les recommandations relatives à ce traitement de fond à titration rapide reposent sur l'avis d'experts; l'efficacité de cette stratégie n'a pas été étudiée dans le cadre d'études contrôlées randomisées.³⁷ Les guidelines ne proposent pas d'algorithme clair pour l'introduction et la titration de ces médicaments.
 - Les inhibiteurs du SRA, les bêta-bloquants et les antagonistes de l'aldostérone sont introduits à faibles doses et augmentés progressivement jusqu'aux doses habituelles, dans la mesure où elles sont tolérées.³⁷ Dans le contexte d'une introduction et titration rapides de la quadrithérapie, comme le préconisent les guidelines actuels, il est difficile de déterminer quel médicament est responsable des effets indésirables éventuellement observés.
 - En cas de réponse insuffisante ou de contre-indication aux bêta-bloquants, 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 la mortalité; le rapport bénéfice/risque n'est pas clair [voir Folia de janvier 2013].^{38 40 41}

- La place du véricigat (voir 1.3.3.) dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection réduite est incertaine. Il a seulement été étudié chez des patients ayant récemment présenté un épisode de décompensation. Dans cette population, il diminuait le nombre d'hospitalisations, sans effet sur la mortalité [voir Folia de mai 2024].³⁸
- La place des dérivés nitrés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique est controversée. Ils ne sont plus mentionnés dans les guidelines.
- Les glycosides digitaliques peuvent réduire les symptômes chez certains patients mais n'ont pas d'effet prouvé sur la mortalité. Ils ne sont plus recommandés en soins primaires dans le guideline du WOREL.^{37 38}
- Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ou modérément réduite:
 - 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 décembre 2020 et Folia de mai 2022]. La plupart des guidelines, y compris le guideline du WOREL, proposent d'envisager les gliflozines chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection préservée ou modérément réduite, car elles se sont révélées plus efficaces que le placebo sur un critère d'évaluation composite de morbidité et de mortalité.^{37 39} Certains guidelines accordent également une place aux sartans, au sacubitril/valsartan ou aux antagonistes de l'aldostérone, bien que ces médicaments n'aient montré aucun bénéfice par rapport au placebo dans les études ayant utilisé le critère d'évaluation primaire composite de morbidité et de mortalité.³⁹
 - Le traitement doit en outre être axé essentiellement 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].³⁹

Précautions particulières

- Un suivi rigoureux de la fonction rénale et des électrolytes (en particulier la kaliémie) est nécessaire chez les patients traités par un IECA, un sartan ou le complexe sacubitril/valsartan, surtout en cas d'administration concomitante d'un antagoniste de l'aldostérone: effectuer des contrôles avant d'initier le traitement, au moment d'ajuster les doses et ensuite tous les six mois à tous les ans chez les patients stables, ou plus fréquemment chez les patients à haut risque (décompensation, personnes âgées vulnérables, patients dont la fonction rénale est fortement altérée).³⁷
- Pour éviter une hypotension, chaque médicament sera initié à faible dose puis augmenté très progressivement. Ceci vaut particulièrement pour les β -bloquants utilisés dans cette indication.

1.3.1. Glycosides digitaliques

Positionnement

- La digoxine n'a plus qu'une place très limitée dans la prise en charge des patients atteints d'insuffisance cardiaque (voir 1.3.).
- La digoxine 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.

Grossesse et allaitement

- Les données d'utilisation des glycosides digitaliques pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Une surveillance stricte des concentrations plasmatiques de digoxine pendant la grossesse est indiquée, en raison d'une diminution possible des concentrations plasmatiques suite à une augmentation de sa clairance rénale.

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 par rapport à un IECA (ou un sartan), en termes de mortalité globale et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque n'est pas claire. Seule une étude a montré un bénéfice chez des patients présentant des symptômes persistants d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite traités par un IECA ou un sartan, un bêta-bloquant et des diurétiques aux doses maximales. Ce bénéfice était obtenu 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. Il existe peu de données sur des critères d'évaluation cardiovasculaires, 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 [*voir Folia de décembre 2016 et Folia d'août 2022*].^{37 38}
- Chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (*voir 1.3.*), le complexe sacubitril/valsartan ne s'avérerait pas supérieur à un sartan en monothérapie [*voir Folia de décembre 2020 et Folia d'août 2022*].^{37 42} La plupart des guidelines n'émettent aucune recommandation concernant l'utilisation du complexe sacubitril/valsartan dans cette population.³⁹

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. Véricigat

Le véricigat est un inducteur de la guanylate cyclase soluble qui a des propriétés vasodilatatrices, comme le riocigat, qui est utilisé dans le traitement de l'hypertension pulmonaire (*voir 1.14.*).

Positionnement

- *Voir 1.3.*
- Chez des adultes avec une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ayant présenté une décompensation dans les 6 derniers mois, le véricigat ajouté au traitement standard a légèrement diminué le critère d'évaluation primaire composite "décès d'origine cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque" versus placebo. Cette différence est surtout due à la diminution des hospitalisations. Les résultats n'ont pas montré de différence sur la mortalité toutes causes ou la mortalité cardiovasculaire (critères d'évaluation secondaires) [*voir Folia de mai 2024*].
- Le véricigat n'a pas été comparé aux autres traitements de l'insuffisance cardiaque.

Indications (synthèse du RCP)

- Insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite après une décompensation récente ayant nécessité un traitement intraveineux.

Contre-indications

- Association à d'autres inducteurs de la guanylate cyclase soluble.

Grossesse et allaitement

- Anémie.
- Hypotension.
- Vertiges.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Oedèmes.

Précautions particulières

- Surveiller la tension artérielle (risque d'hypotension).

1.3.4. 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.^{33 35}

Indications (synthèse du RCP)

- Insuffisance cardiaque aiguë grave ne répondant pas au traitement.

Effets indésirables

- Arythmies ventriculaires et supraventriculaires, hypotension.
- Troubles électrolytiques, insuffisance rénale aiguë.
- Rare: fibrillation ventriculaire, angine de poitrine, bronchospasme, choc anaphylactique.

Précautions particulières

- Une surveillance continue des fonctions cardiaque et rénale s'impose.

1.3.5. 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.^{33 35}

Indications (synthèse du RCP)

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

Contre-indications

- Hypotension sévère, tachycardie sévère, antécédents d'arythmie sévère (telle que torsades de pointes).
- 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 de la fonction cardiaque 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.



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

- Les thiazides et apparentés 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].⁸ Ceci vaut également en cas d'hypertension systolique chez les patients âgés.^{9 10} L'effet antihypertenseur des diurétiques persiste, même si l'effet diurétique n'est plus perceptible après quelques semaines.⁸
- Les thiazides et apparentés sont utilisés dans la rétention hydrosodée et l'œdème.
- En cas d'insuffisance cardiaque, les diurétiques de l'anse sont généralement privilégiés, du fait de leur effet diurétique plus puissant (voir 1.3.).
- Les thiazides sont utilisés en prophylaxie de la lithiase oxalo-calcique (indication non mentionnée dans le RCP),⁴³ une utilisation qui s'appuie sur des études plus anciennes et de nombreuses années d'expérience. Cependant, dans une étude récente de grande taille, aucun effet n'a été observé avec les thiazides sur la fréquence des récurrences de lithiase rénale.⁴⁴



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 hypertriglycémie, 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.
- Dermatite, éruption cutanée.^{45 46}
- Troubles de l'érection.
- Rare: purpura thrombocytopénique, photosensibilisation; risque légèrement accru de carcinome basocellulaire et épidermoïde.

Grossesse et allaitement

- Voir 1.4.
- Hydrochlorothiazide: il n'y a pas de signal de malformations congénitales chez l'enfant. L'hydrochlorothiazide peut diminuer le débit sanguin utéroplacentaire lorsque le traitement est initié en cours de grossesse. Il est donc déconseillé d'initier cette préparation pendant la grossesse.
- Chlorthalidone et indapamide: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Les diurétiques thiazidiques ont été associés à certains effets indésirables chez l'enfant à naître (hypoglycémie, thrombopénie, hyponatrémie et hypokaliémie).
- L'utilisation de la chlorthalidone est déconseillée pendant l'allaitement en raison du risque d'accumulation dû à sa longue demi-vie.

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

- En raison de leur effet rapide et puissant, les diurétiques de l'anse sont moins adaptés pour le traitement de l'hypertension, sauf en présence d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min).⁴⁷
- En cas d'insuffisance cardiaque, les diurétiques de l'anse sont généralement privilégiés, du fait de leur effet diurétique plus puissant (voir 1.3.).
- 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.

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.
- Dermatite, éruption cutanée.⁴⁶
- Bumétanide: syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell.
- Troubles de l'érection.
- Ototoxicité à doses élevées.
- Rare: photosensibilisation, purpura thrombocytopénique.

Grossesse et allaitement

- Voir 1.4.
- Furosémide: les données d'utilisation pendant la grossesse sont généralement rassurantes (pas de signal de malformations congénitales chez l'enfant selon nos sources). Une augmentation du débit urinaire chez



le fœtus est possible. La possibilité d'un lien entre l'utilisation pendant la grossesse et des troubles auditifs ne peut pas non plus être exclue.

- Bumétanide et torasémide: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

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 mortalité chez les patients atteints de démence traités par furosémide plus rispéridone.
- 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).⁴⁸

1.4.2. Diurétiques d'épargne potassique

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

Positionnement

- Hypertension (voir 1.1.): aucune étude n'a 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.⁴
- Insuffisance cardiaque (voir 1.3.):
 - Les antagonistes de l'aldostérone font partie du traitement de fond de l'insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection réduite; la spironolactone bénéficie d'un recul d'utilisation beaucoup plus long que l'éplérénone qui est également beaucoup plus coûteuse et qui n'est remboursée que sous des conditions très spécifiques.^{37 38}
 - Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, les antagonistes de l'aldostérone n'ont pas montré de bénéfice par rapport au placebo sur un critère composite de morbidité et de mortalité.^{37 42} La plupart des guidelines n'émettent aucune recommandation concernant l'utilisation des antagonistes de l'aldostérone dans cette population.³⁹
 - Des études sont en cours sur la finérénone chez des patients en insuffisance cardiaque.
- La finérénone semble efficace pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale et pourrait également diminuer le risque cardiovasculaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique associée à un diabète de type 2 et déjà traités par IECA ou sartans.⁴⁹ Pour élucider la place de la finérénone dans cette indication, des données à plus long terme sont nécessaires, ainsi que des études comparatives directes avec les gliflozines (voir Folia de mars 2023).

Indications (synthèse du RCP)

- Éplérénone: insuffisance cardiaque avec dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection $\leq$ 30%, ou $\leq$



40% après un infarctus du myocarde).

- Finirénone: insuffisance rénale chronique (avec albuminurie) associée au diabète de type 2.
- 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.
- Eplérénone et spironolactone: insuffisance rénale sévère (RCP).
- Eplérénone: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Hyperkaliémie (*voir Intro.6.2.7.*), hyponatrémie.
- Eplérénone et spironolactone: troubles endocriniens (gynécomastie, aménorrhée, impuissance); probablement moins avec l'éplérénone.

Grossesse et allaitement

- *Voir 1.4.*
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi des diurétiques d'épargne potassique pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Allaitement:
 - Spironolactone: l'utilisation de spironolactone pendant l'allaitement est probablement sûre.
 - Eplérénone, finirénone: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Interactions

- **Augmentation de la kaliémie en cas d'association à des suppléments potassiques ou à d'autres médicaments épargneurs de potassium (notamment AINS, triméthoprim (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.
- Augmentation des concentrations plasmatiques de lithium.
- La spironolactone pourrait contrecarrer les effets de l'abiratérone, un antiandrogène dans le traitement du carcinome de la prostate, en se liant au récepteur des androgènes, avec une augmentation du PSA.
- L'éplérénone et la finirénone sont des substrats du CYP3A4 (*voir Tableau 1c. 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. Ils sont parfois utilisés, en association à des diurétiques de l'anse, dans les



œdèmes sévères dus à une insuffisance cardiaque aiguë décompensée.³⁴

- Glaucome:
 - les formes orales sont indiquées dans le glaucome chronique et aigu; les formes topiques (collyres) sont toutefois à privilégier car elles exposent à moins d'effets indésirables (*voir 16.4.*).^{50 51}
 - Les formes orales ont seulement une place dans le glaucome aigu à angle fermé, lorsqu'une réduction rapide et importante de la pression intraoculaire est requise.⁵⁰
- Le mal d'altitude^{52 53} [*voir Folia de mai 2019*] et l'hypertension intracrânienne bénigne⁵⁴ sont des indications bien documentées qui ne figurent pas dans le RCP.

Indications (synthèse du RCP)

- Dans des circonstances exceptionnelles: traitement de l'œdème consécutif à l'insuffisance cardiaque.
- Glaucome aigu à angle fermé, glaucome chronique à angle ouvert (*voir rubrique "Positionnement"*).

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 (thrombocytopénie, anémie, agranulocytose), lésions cutanées sévères (allant jusqu'au syndrome de Stevens-Johnson et au syndrome de Lyell, comme avec d'autres sulfamidés), troubles électrolytiques, œdème pulmonaire.

Grossesse et allaitement

- *Voir 1.4.*
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

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.

Indications (synthèse du RCP)

- Œdèmes ou hypertension dont le contrôle nécessite une association de plusieurs diurétiques.



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_1): l'acébutolol, l'aténolol, le bétaxolol, le bisoprolol, 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).
- Hydrophilie/lipophilie: l'aténolol, le cartéolol, 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 labétalol et le nébivolol.
- Également propriétés alpha-bloquantes: le labétalol et le carvedilol.
- Courte durée d'action: l'esmolol (administré en perfusion intraveineuse).
- Le sotalol possède, outre ses propriétés bêtabloquantes, des propriétés antiarythmiques. Il est seulement utilisé comme antiarythmique (voir 1.8.3.5.). En raison de ses propriétés pro-arythmiques, il est préférable de ne pas utiliser le sotalol dans les indications classiques des β -bloquants.⁵⁵

Positionnement

- *Hypertension* (voir 1.1.): les β -bloquants diminuent la morbidité dans l'hypertension.^{4 56} 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 sartans⁷, 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.⁷
- *Angine de poitrine* (voir 1.2.): les β -bloquants constituent souvent le traitement de base, surtout après un infarctus du myocarde.²⁶ 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 (bénéfice prouvé pour l'acébutolol, le métoprolol et le propranolol) et dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite.²⁶ 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.^{26 57 58}
- *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 s'effectue 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.).⁵⁵
- *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.).⁵⁹
- *Insuffisance cardiaque chronique stable* (voir 1.3.): bénéfice prouvé en termes de morbidité et de mortalité



cardio-vasculaires pour le bisoprolol, le carvedilol, le métoprolol succinate et le nébivolol.^{37 38}

- *Hyperthyroïdie*: traitement symptomatique des symptômes cardiaques jusqu'à l'obtention de l'euthyroïdie (surtout le propranolol et aussi le métoprolol).⁶⁰
- *Traitement prophylactique de la migraine (voir 10.9.2)*: les bêta-bloquants sans activité sympathomimétique intrinsèque ont, sur la base des preuves disponibles, le meilleur rapport bénéfice/risque.⁶¹ La plupart des études ont été menées avec le métoprolol et le propranolol, qui ont également pour indication la prophylaxie antimigraineuse dans le RCP.
- *Tremblement essentiel*: le propranolol a été le plus étudié dans cette indication, il est aussi le seul à avoir cette indication dans le RCP.⁶²
- *Trac*: propranolol, administration unique.⁶³
- *Glaucome*: traitement local (voir 16.4.2.).^{51 50}
- Traitement préventif des hémorragies gastro-intestinales hautes chez les patients ayant une hypertension portale et des varices au niveau de l'œsophage: propranolol.⁶⁴
- *Hémangiome infantile prolifératif*: propranolol sirop⁶⁵: depuis le 1^{er} mars 2022, seulement la préparation magistrale est remboursé (à 100%): *solution de chlorhydrate de propranolol FNA* [voir *Folia d'avril 2022 et Folia d'août 2022*].

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.
- 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 hypertriglycéridémie. 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 est le mieux documenté, mais l'aténolol, le métoprolol et le propranolol sont également considérés comme probablement sûrs. L'utilisation prolongée des β -bloquants précités par la mère pourrait toutefois être associée à un retard de croissance intra-utérin. Les autres β -bloquants ne sont pas suffisamment documentés pendant la grossesse.
- **L'utilisation d'un β -bloquant au cours du troisième trimestre et pendant 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_2 -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*].
- On ne dispose pas de preuves suffisantes qui montrent que le moment de prise des médicaments antihypertenseurs (le matin ou au coucher) influence leur efficacité.^{19 20}

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.^{4 66} Ils ont surtout une place dans l'hypertension systolique chez les patients âgés⁹ et chez



les patients souffrant d'angine de poitrine stable.

- *Angor stable et vasospastique*: traitement d'entretien (voir 1.2.).²⁶
- *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 diltiazem⁵⁹ (indication qui ne figure pas dans le RCP du diltiazem); les dihydropyridines n'ont pas cet effet.
- *Tachycardie supraventriculaire*: vérapamil par voie intraveineuse⁶⁷ (n'est plus commercialisé en Belgique; importation possible de l'étranger (voir Intro.2.11.15.)), voir 1.8.
- *Syndrome de Raynaud*: l'effet positif des dihydropyridines sur la fréquence et la gravité des crises du syndrome de Raynaud (indication non mentionnée dans le RCP) est assez bien documenté (en particulier pour la nifédipine).⁶⁸
- *Tocolyse*: indication bien documentée pour la nifédipine (indication non mentionnée dans les RCP).⁶⁹
- *Algie vasculaire de la face (AVF)*: le vérapamil est proposé en prévention des crises d'AVF, mais cette utilisation est peu documentée (indication non mentionnée dans le RCP).⁷⁰

Indications (synthèse du RCP)

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

Contre-indications

- Dihydropyridines: insuffisance cardiaque non traitée, angor instable, infarctus du myocarde récent.
- Vérapamil et diltiazem: insuffisance cardiaque, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré, maladie du nœud sinusal, utilisation simultanée d'ivabradine.
- **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 félodipine, l'isradipine, la lercanidipine, la nicardipine et le vérapamil sont considérés comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.
- Clévidipine: allergie au soja, à l'arachide ou aux œufs.

Effets indésirables

- Hypotension.
- Dermatite, éruption cutanée.⁴⁶
- 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.
- En cas de contre-indication à un β -bloquant (premier choix dans l'hypertension pendant la grossesse selon la plupart des sources), un antagoniste du calcium (la nifédipine à libération prolongée et la nicardipine étant les mieux documentées) est suggéré comme alternative.



- La nifédipine, la nicardipine et le vérapamil sont considérés comme sûrs 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, 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 1c. 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 1c. et Tableau 1d. dans Intro.6.3.). L'utilisation concomitante de vérapamil ou de diltiazem avec des AOD entraîne une augmentation du risque de saignement.^{71 72}

Précautions particulières

- On ne dispose pas de preuves suffisantes qui montrent que le moment de prise des médicaments antihypertenseurs (le matin ou au coucher) influence leur efficacité.^{19 20}

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^{4 73} ; 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 albuminurie modérée (stade A2) ou sévère (stade A3) (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.^{37 38} Dans cette indication, ils sont prescrits en association à des diurétiques, des β -bloquants, un antagoniste de l'aldostérone et/ou une gliflozine.^{37 38}
- *Infarctus aigu du myocarde:* sauf contre-indication, un traitement par un IECA sera instauré après l'infarctus chez les patients hémodynamiquement stables^{74 75}, dans le but de prévenir le remodelage du ventricule gauche; surtout en présence de signes de dysfonction ventriculaire gauche ou d'insuffisance cardiaque, de diabète et d'atteinte rénale chronique, le traitement par IECA est poursuivi à vie.^{74 75 76}
- *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.^{49 77}
- Dans quelques études plus anciennes, certains IECA (périndopril, ramipril) ont été associés à un effet cardioprotecteur additionnel limité chez des patients présentant une maladie coronarienne chronique et/ou présentant un risque cardiovasculaire élevé, lorsqu'ils étaient ajoutés à un traitement existant (qui n'était pas optimal, selon les normes actuelles).^{26 29 30} Nombre de ces patients présentaient une ou plusieurs pathologies justifiant de toute façon le recours à un IECA selon les guidelines (actuels) (antécédent d'infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque).
- Concernant l'association d'un IECA et d'un sartan, aucune donnée ne prouve sa plus-value par rapport à un IECA en monothérapie. Il n'y a pas de bénéfice en termes de morbidité ou de mortalité, et le risque de complications (insuffisance rénale, hyperkaliémie) est accru [voir Folia de septembre 2013].^{38 13}
- Le lisinopril est utilisé *off-label* dans la prophylaxie antimigraleuse. Les preuves d'efficacité sont limitées (voir 10.9.2.).⁷⁸

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.geneesmiddelenbijlevercircrose.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.
- Angioœdème (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'angioœdème 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, le périndopril 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 triméthoprim (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.
- Risque légèrement accru d'hypoglycémie chez les patients sous insuline, sulfamidés hypoglycémisants, glinides.
- Augmentation de la lithémie.
- Risque accru d'angioœdème en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments susceptibles de provoquer un angioœdème: 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. ¼ 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.
- On ne dispose pas de preuves suffisantes qui montrent que le moment de prise des médicaments antihypertenseurs (le matin ou au coucher) influence leur efficacité.^{19 20}



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 AT₁ 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.^{4 37 38} Les sartans peuvent être utilisés lorsqu'un IECA est indiqué (*voir 1.7.1.*), mais que celui-ci provoque p.ex. de la toux.
- Dans le RCP, les sartans ont également pour indication la néphropathie, surtout chez les patients diabétiques de type 2, mais les IECA sont mieux documentés dans cette indication.
- Concernant l'association d'un IECA et d'un sartan, aucune donnée ne prouve sa plus-value par rapport à un IECA en monothérapie. Il n'y a pas de bénéfice en termes de morbidité ou de mortalité, et le risque de complications (insuffisance rénale, hyperkaliémie) est accru [*voir Folia de septembre 2013*].^{38 13}
- L'utilisation du complexe sacubitril/valsartan dans l'insuffisance cardiaque est discutée au point 1.3.2.
- Le candésartan est utilisé *off-label* dans la prophylaxie antimigraineuse. Les preuves d'efficacité sont limitées (*voir 10.9.2.*).⁷⁸

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*] et hépatite auto-immune.
- Angioœdème intestinal (rare).

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 1c. 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.
- On ne dispose pas de preuves suffisantes qui montrent que le moment de prise des médicaments antihypertenseurs (le matin ou au coucher) influence leur efficacité.^{19 20}

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

- Les antiarythmiques exercent seulement un effet symptomatique et peuvent entraîner des effets indésirables graves, c'est pourquoi la plupart des arythmies ne sont 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.^{79 80}
- 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 intraveineuse⁶⁷ (vérapamil i.v. indisponible en Belgique, à importer de l'étranger, voir Intro.2.11.15.) en vue d'interrompre l'épisode sous monitoring.
 - Traitement de la fibrillation auriculaire.
 - 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, ou parfois la digoxine, qui est toutefois moins efficace pour contrôler la réponse ventriculaire à l'effort.⁸¹ Les β -bloquants et les antagonistes du calcium non-dihydropyridines sont mieux documentés et ont une meilleure sécurité d'emploi.⁵⁹
 - 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.⁵⁹ L'amiodarone est la plus efficace pour maintenir le rythme sinusal mais elle a de nombreux effets indésirables.^{59 82}
 - Dans la plupart des cas, le *contrôle du rythme* par des médicaments ne présente pas de bénéfice par rapport au *contrôle de la fréquence*.⁵⁹ Depuis l'émergence des procédures d'ablation, des données montrent 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 patients⁸³; ceci reste à confirmer, des études sont en cours. La stratégie de contrôle du rythme est surtout proposée pour les jeunes patients, les patients présentant une FA de survenue récente ou les patients fortement incommodés (palpitations, insuffisance cardiaque, intolérance à l'effort, dyspnée,...).⁵⁹
 - La plupart des patients atteints de fibrillation auriculaire nécessitent un traitement anticoagulant. L'indication est posée après avoir évalué les risques de thrombose et de saignement. Les antagonistes de la vitamine K et les anticoagulants oraux directs (AOD) peuvent être utilisés dans cette indication (voir 2.1.2.).⁵⁹
 - 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 (généralement le flécaïnide ou la 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. La sécurité et l'efficacité de l'antiarythmique en question doit toutefois avoir été démontrée lors d'un épisode préalable en milieu hospitalier, dans un environnement contrôlé.⁵⁹
 - 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 d'une cardioversion électrique initiale ou d'une ablation (dans un deuxième temps) sont nombreuses.⁸⁴
 - L'ablation est une option thérapeutique dans diverses arythmies, notamment la fibrillation auriculaire



persistante et les tachycardies supraventriculaires par réentrée.^{85 86 59}

- Les extrasystoles auriculaires isolées sont généralement bénignes; elles ne nécessitent pas de traitement, sauf en présence de symptômes gênants.⁸⁷
- 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.⁸⁸
 - Les extrasystoles ventriculaires sont généralement bénignes; elles ne nécessitent pas de traitement, sauf en présence de symptômes gênants ou si elles perturbent la fonction cardiaque.⁸⁹

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 et BPCO.
- Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré, maladie du nœud sinusal, en l'absence d'un pacemaker.
- Bradycardie, allongement de l'intervalle QT.
- Hypotension sévère, insuffisance cardiaque décompensée.

Effets indésirables

- Voir 1.8.
- **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

- Insuffisance cardiaque (de classe NYHA III et IV).
- Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré, maladie du nœud sinusal, en l'absence d'un pacemaker.
- Sténose aortique sévère.
- Hypotension (pression artérielle systolique < 100 mmHg).
- Syndrome coronarien aigu récent (au cours des 30 jours précédents).
- Allongement de l'intervalle QT (> 440 msec).



- Administration d'autres antiarythmiques dans les 4 heures précédant ainsi que dans les 4 heures suivant l'administration de vernakalant.

Effets indésirables

- Voir 1.8.
- Bradycardie, hypotension.
- Paresthésies, dysgueusie, éternuements.
- **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 n'est plus commercialisée en Belgique, mais elle est parfois encore utilisée, importée de l'étranger (voir Intro.2.11.15.). 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

- Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré, maladie du nœud sinusal, en l'absence d'un pacemaker.

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 récidi-ve. À utiliser en dernière option pour le *rate-control*.
- Arythmies ventriculaires graves ou subjectivement mal tolérées.

Contre-indications

- Troubles thyroïdiens, hypersensibilité à l'iode.
- Bradycardie, bloc sino-auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré, maladie du nœud sinusal, en l'absence d'un pacemaker.
- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- **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 CYP3A4, 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 T₄ 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.
- L'amiodarone 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

- Insuffisance cardiaque sévère ou non compensée.
- Hypotension sévère.
- Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré, maladie du nœud sinusal, en l'absence d'un pacemaker.
- Bloc complet de branche.
- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir *Intro.6.2.2.*).
- Celles des anticholinergiques (voir *Intro.6.2.3.*).
- Pour les comprimés à libération prolongée: insuffisance rénale, insuffisance hépatique (RCP).

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

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du disopyramide pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Le disopyramide étant susceptible de provoquer des contractions utérines, son utilisation est à éviter pendant le troisième trimestre de la grossesse.
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du disopyramide pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).



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

- Maladie coronarienne, infarctus du myocarde aigu ou ancien.
- Hypertrophie ventriculaire gauche, insuffisance cardiaque, valvulopathie cardiaque significative.
- Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré, maladie du nœud sinusal, en l'absence d'un pacemaker, syndrome de Brugada.
- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).

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.).
- Prudence en cas d'association à un β -bloquant (une association que les guidelines ne recommandent que dans certaines situations très spécifiques) et, dans une moindre mesure, en cas d'association à l'amiodarone, à la digoxine, au vérapamil et au diltiazem (effet inotrope négatif).
- Le flécaïnide est un substrat du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du flécaïnide pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- L'utilisation du flécaïnide durant l'allaitement est probablement sûre.

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.



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 récurrences.
- Arythmies ventriculaires: rare.

Contre-indications

- Bronchopathie obstructive sévère.
- Myasthénie grave.
- Troubles électrolytiques.
- Infarctus du myocarde récent, insuffisance cardiaque sévère non contrôlée.
- Bradycardie.
- Hypotension sévère.
- Troubles de la conduction auriculaire, bloc de branche, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré, maladie du nœud sinusal, en l'absence d'un pacemaker, syndrome de Brugada.

Effets indésirables

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

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la propafénone pendant la grossesse et l'allaitement (pas ou peu d'informations).

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 1c. dans Intro.6.3. et Tableau 1d. 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.
- En raison de ses propriétés pro-arythmiques, il est préférable de ne pas utiliser le sotalol dans les indications classiques des β -bloquants.⁵⁵

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

- Asthme.
- Hypertrophie ventriculaire gauche sévère, insuffisance cardiaque non traitée.
- Bradycardie.
- Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré, maladie du nœud sinusal, en l'absence d'un pacemaker.
- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Troubles vasculaires périphériques sévères.
- Hypokaliémie, hypomagnésémie.
- 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 du 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 16.3.

Positionnement

- L'atropine a une place dans l'anesthésie et dans certaines urgences cardiaques et intoxications.⁹⁰
- L'atropine est aussi utilisée en cas de râles agoniques (indication qui ne figure pas dans le RCP) [*voir Folia d'octobre 2001*].⁹¹

Indications (synthèse du RCP)

- Bradycardie avec instabilité hémodynamique.
- Intoxication par des inhibiteurs des cholinestérases (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

- Tachyrythmie, arythmie ventriculaire préexistante.
- Angine de poitrine, infarctus du myocarde.
- Intoxication par les digitaliques.

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.⁹²
- L'adrénaline (épinéphrine) est utilisée pour la réanimation cardio-pulmonaire en cas d'arrêt cardiaque⁹³ par exemple, et pour le traitement d'urgence du choc anaphylactique ou d'une autre réaction allergique grave (voir Intro.7.3.).⁹⁴ Une seringue auto-injectable à usage intramusculaire est disponible.
- Contrairement par exemple à l'adrénaline, la noradrénaline et la phényléphrine, l'éphédrine exerce un effet stimulant sur le système nerveux central.

Indications (synthèse du RCP)

- Adrénaline: choc anaphylactique, réanimation cardio-pulmonaire.
- Angiotensine II: hypotension persistante lors d'un choc septique ou autre choc distributif malgré un remplissage vasculaire adéquat et l'administration de catécholamines et d'autres vasopresseurs.
- Argipressine: hypotension réfractaire aux catécholamines consécutive à un choc septique.
- Dobutamine: support inotrope, notamment en cas d'insuffisance cardiaque aiguë, d'hypoperfusion aiguë (traumatisme, chirurgie, choc septique, hypovolémie), de bas débit cardiaque.
- Éphédrine et phényléphrine: hypotension au cours d'une anesthésie.
- Noradrénaline: hypotension aiguë en cas d'infarctus du myocarde aigu, de choc anaphylactique ou autres états de choc, de coma ou au cours d'une intervention chirurgicale.



Effets indésirables

- Tachycardie et hypertension, surtout en cas d'administration intraveineuse et de fortes doses.
- Angiotensine II: aussi événements thromboemboliques et ischémie périphérique.
- 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.
- Angiotensine II: réponse accrue en cas d'utilisation d'IECA et diminuée en cas d'utilisation des sartans (antagonistes de l'angiotensine II au niveau des récepteurs AT_1); effet additif en cas d'utilisation concomitante avec d'autres vasopresseurs.
- 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.
- Contrairement aux ampoules d'adrénaline, les auto-injecteurs d'adrénaline ne doivent pas être conservés au réfrigérateur. Leur date de péremption doit être vérifiée régulièrement (durée de conservation de 2 ans ou moins selon la spécialité).
- En raison du risque d'événements thromboemboliques lors de l'utilisation de l'angiotensine II, il est recommandé d'administrer une thromboprophylaxie médicamenteuse. En cas de contre-indication à cette dernière, une prophylaxie non médicamenteuse peut être envisagée.

1.9.2. Médicaments de l'hypotension chronique

Positionnement

- L'hypotension artérielle chronique essentielle en tant qu'entité pathologique est controversée.
- Des épisodes récurrents d'hypotension sont souvent dus à la prise de médicaments ayant comme effet (indésirable) la baisse de la pression artérielle.⁹⁵
- Une pression artérielle chroniquement basse n'est traitée qu'en présence de symptômes gênants.⁹⁵
- Un supplément de sel et des bas de contention peuvent être utiles. Il est recommandé de dormir en surélevant la tête de lit.⁹⁵
- 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_1 - et α -adrénergique, est peu étayée.⁹⁶ Chez ces patients, on utilise parfois des minéralocorticoïdes⁹⁵ (préparation magistrale, p.ex. "Gélules à 0,05 mg de fludrocortisone acétate FTM", jusqu'à maximum 0,3 mg par jour).
- Chez les jeunes, le traitement médicamenteux de l'hypotension chronique n'a pas été évalué dans des études cliniques. L'étiléfrine a pour indication, dans le RCP, le traitement symptomatique de l'hypotension essentielle chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans, mais il n'existe pas de preuves que la



prise de médicaments apporte un changement durable des chiffres tensionnels ou de la symptomatologie éventuelle.

Indications (synthèse du RCP)

- Étiléfrine: hypotension essentielle ou orthostatique (voir aussi *rubrique "Positionnement"*).

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.
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de l'étiléfrine pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

1.10. Troubles vasculaires artériels

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.
- Artériopathies périphériques
 - Le bénéfice des programmes d'exercices physiques est très bien documenté dans l'artériopathie périphérique.^{97 98}
 - Les approches invasives (stenting, chirurgie) ont une place importante dans les artériopathies périphériques sévères.⁹⁷
 - Il n'existe pas de preuves de bonne qualité que les produits disponibles en Belgique dans l'artériopathie périphérique aient un effet cliniquement pertinent.⁹⁹ 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 un impact positif sur l'évolution de paramètres objectivables et cliniquement pertinents, tels qu'une amélioration des lésions trophiques ou un allongement cliniquement significatif du périmètre de marche.
 - Il faut tenir compte des effets indésirables et du coût de ces médicaments.
 - 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.).⁹⁷
- Insuffisance cérébrovasculaire
 - La cinnarizine et le piracétam ont pour indication, dans le RCP, le traitement des symptômes d'origine cérébrovasculaire, une utilisation qui n'est pas appuyée par des preuves issues d'études cliniques.
 - La cinnarizine possède des propriétés antagonistes du calcium et antihistaminiques H₁ sédatives. Dans le RCP, elle a également pour indication, sur base de données limitées, le traitement des vertiges (voir 17.2.2.) et la prophylaxie du mal des transports et de la migraine.



Indications (synthèse du RCP)

- Cinnarizine, pentoxifylline: 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, sentiments dépressifs, effets anticholinergiques (notamment sécheresse de la bouche, constipation, voir Intro.6.2.3.).
- 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.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

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.
- 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.^{100 101} 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.^{102 103}
- 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.^{102 104}
- En cas d'anomalies significatives à l'écho-doppler veineux, certaines procédures interventionnelles ou chirurgicales donnent des résultats positifs.^{102 104}
- L'utilisation de ces produits veinotropes pour traiter des hémorroïdes est peu étayée.^{105 106}



- Le polidocanol est employé pour la sclérose des varices et des hémorroïdes.¹⁰⁷

Indications (synthèse du RCP)

- Insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs (voir aussi la rubrique “Positionnement”).
- Pour la plupart des préparations, aussi traitement de la (crise de la) maladie hémorroïdaire (voir aussi la rubrique “Positionnement”).
- Polidocanol: sclérose des varices et des hémorroïdes.

Contre-indications

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

Effets indésirables

- Polidocanol: rare: événement thromboembolique veineux (à distance); très rare: arythmies cardiaques et arrêt cardiaque.¹⁰⁸

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations, sur base du RCP).

Posologie

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

1.12. Hypolipidémiants

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 s'inscrit dans le cadre de 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.¹⁰⁹
- Les dyslipidémies familiales sont associées à un risque cardio-vasculaire important et nécessitent presque toujours un traitement médicamenteux.¹⁰⁹
- 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 suivantes¹⁰⁹ :
 - en cas de risque global faible à modéré de maladie cardio-vasculaire: une valeur cible < 100 mg/dL.⁵
 - 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.
 - tout patient atteint de diabète ou d'insuffisance rénale chronique est considéré comme un patient à risque cardio-vasculaire accru ou fortement accru.



- 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).¹⁰⁹ 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*].¹¹⁰
- 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*].^{109 111} 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.^{112 113}
- 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.¹¹⁴
- Acides gras oméga-3: sur la base des preuves actuelles disponibles, les compléments d'acides gras oméga-3 actuellement disponibles en Belgique (DHA+EPA) n'ont pas leur place en prévention primaire et secondaire des maladies cardio-vasculaires [voir *Folia de mars 2024*].
- 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.¹¹⁵
- 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.¹⁰⁹ 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*].¹¹⁶
- 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. Sa place n'est pas encore claire car la seule étude ayant évalué ce médicament sur des critères d'évaluation cardio-vasculaires (morbidité et mortalité cardiovasculaires) incluait uniquement des patients intolérants aux statines. Cette étude montrait un



bénéfice par rapport au placebo [voir *Folia de janvier 2022* et *Folia de septembre 2024*].^{117 118 116} Les critères cardio-vasculaires n'ont pas été évalués dans d'autres populations. On ne dispose pas d'études comparatives directes avec d'autres hypolipidémiants ni de données à long terme.

- 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 leur utilisation concomitante avec des statines expose à un risque de surdosage et de toxicité musculaire [voir *Folia de juin 2014* et *Folia de juin 2019*].

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi des hypolipidémiants pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- 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.

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..
- 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.^{109 119}
- 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 [voir *Folia de juin 2019*]. 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 Belgique¹⁰⁹; 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.
- 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. 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.¹¹⁰ 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*].^{109 111} 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*].¹⁰⁹

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.
- 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 2.¹²⁰
- Rare: polyneuropathie, myasthénie.

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 hypolipidémiants tels que les fibrates et l'acide bempédoïque
 - à la colchicine
 - à la ciclosporine (par inhibition des transporteurs OAT1B1 et OATP1B3)
 - 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.
- Augmentation des concentrations plasmatiques lors de l'utilisation concomitante de certains inhibiteurs de protéase (atazanavir + ritonavir; lopinavir + ritonavir) ou du roxadustat par inhibition du transporteur OATP.
- 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).¹²¹
 - 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.
- La plupart des guidelines proposent une dose initiale moyenne à élevée, selon la situation (prévention primaire ou secondaire) ou selon la réduction du taux de LDL-cholestérol que l'on souhaite obtenir.¹⁰⁹ Chez les patients ayant un syndrome coronarien aigu, le traitement est amorcé dès que possible à 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-vasculaire¹²², mais il n'est pas prouvé qu'une réduction de l'hypertriglycémie par des médicaments ait un effet positif sur les maladies cardio-vasculaires.
- Les fibrates sont utilisés dans la prévention de la pancréatite chez les personnes présentant un taux très élevé de triglycérides (> 500-1000 mg/dl à jeun). Ils réduisent le taux de triglycérides, mais aucune étude clinique ne prouve qu'ils ont un effet sur l'incidence de la pancréatite.¹²² Cette indication ne figure pas dans les RCP.

Indications (synthèse du RCP)

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

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 sulfamides hypoglycémisants.
- 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-vasculaires¹¹⁴, 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 hypolipidémiants 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*].^{109 111}

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.



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.
- L'efficacité des acides gras oméga-3 pour la prévention cardio-vasculaire est incertaine. 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. À l'inverse, un risque accru de fibrillation auriculaire est clairement établi, en particulier avec les doses plus fortes (≥ 1 g/jour). Par conséquent, le rapport bénéfice/risque de ces produits semble actuellement négatif [voir Folia de septembre 2019 et Folia de mars 2024].

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.
- Certaines études ayant évalué des acides gras oméga-3 à fortes doses ont constaté une augmentation de l'incidence de la fibrillation auriculaire [voir Folia de mars 2024].
- 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

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.

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.¹²³



Indications (synthèse du RCP)

- Hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale (pour l'alirocumab déjà à partir de l'âge de 8 ans) et non familiale) ou dyslipidémie mixte:
 - en association à une statine seule ou une statine avec d'autres hypolipidémiants, lorsqu'une réduction supplémentaire du LDL-cholestérol est recherchée;
 - en monothérapie ou en association à d'autres hypolipidémiants 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 hypolipidémiants;
 - en monothérapie ou en association à d'autres hypolipidémiants en cas de contre-indication ou d'intolérance aux statines.
- Évolocumab: aussi hypercholestérolémie familiale homozygote, en association à d'autres hypolipidémiants.
- 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 hypolipidémiants 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 hypolipidémiants, chez les patients chez qui on vise une diminution plus prononcée du LDL-cholestérol;
 - en monothérapie ou en association à d'autres hypolipidémiants 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 hypolipidémiants 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.
- Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée ou risque cardiovasculaire élevé, pour diminuer le taux de LDL-cholestérol en complément de la correction des autres facteurs de risque:
 - chez les patients traités par statine à dose maximale tolérée avec ou sans ézétimibe
 - seul ou en association avec l'ézétimibe en cas d'intolérance ou de contre-indication 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, augmentation possible du risque de rupture du tendon
- 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.^{109 111} En ce qui concerne l'ajout d'ézétimibe à l'atorvastatine ou à la rosuvastatine, on



ne dispose pas de données cliniques sur des critères d'évaluation forts (mortalité, morbidité) ni sur la sécurité d'emploi.

- 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 [voir *Folia de janvier 2022*], mais il n'existe pas d'études en prévention de la morbi-mortalité cardiovasculaire [voir *Folia de septembre 2024*].

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 à haut risque cardiovasculaire dont le taux de LDL-cholestérol est contrôlé de manière adéquate par pravastatine 40 mg en monothérapie ou par une autre statine à dose modérée, 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.
 - maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée ou risque cardiovasculaire élevé, pour diminuer le taux de LDL-cholestérol en complément de la correction des autres facteurs de risque:
 - en cas d'hypercholestérolémie non contrôlée sous statine à dose maximale tolérée et ézétimibe
 - en cas d'intolérance ou de contre-indication aux statines et avec une hypercholestérolémie non contrôlée sous ézétimibe
- Certaines associations ne sont remboursées que sous certaines conditions.

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. 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. 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.
- En prévention primaire, il n'est pas prouvé que le recours à ces associations dans une population occidentale donnent de meilleurs résultats qu'une prise en charge individuelle des principaux facteurs de risque [voir *Folia de novembre 2019*].¹²⁴ En prévention secondaire, des données suggèrent que le recours à une association fixe peut être associé à de meilleurs résultats en termes de morbidité et de mortalité cardiovasculaires, ce qui pourrait s'expliquer par la meilleure observance thérapeutique.¹²⁵

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.

1.14. 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 phosphodiesterase de type 5. Le sildénafil et le tadalafil sont aussi utilisés dans les problèmes d'érection (voir 7.3.1.).
- L'époprosténol (voir 2.1.1.3.) est une prostaglandine naturelle.
- Le riociguat stimule la guanylate cyclase soluble, comme le vériciguat, qui est utilisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique (voir 1.3.3.).
- Le sélexipag est un agoniste sélectif du récepteur de la prostacycline.
- Le tréprostinil est un analogue de la prostacycline.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement de certaines formes d'hypertension pulmonaire, en monothérapie ou associés. L'indication d'un traitement par ces médicaments est posée par un médecin spécialiste en fonction de la gravité et de la cause de l'hypertension pulmonaire. Nous renvoyons au RCP pour les indications spécifiques des



différents médicaments.

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 phosphodiesterase 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.
- Sildénafil 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.
- Epoprostenol: voir 2.1.1.3.
- Iloprost: saignements, hypotension, toux, céphalées.
- Riociguat: céphalées, vertiges, troubles gastro-intestinaux, œdème.
- Sélexipag: céphalées, troubles gastro-intestinaux, bouffées de chaleur, angio-œdème.
- Sildénafil 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.**
- Époprostenol, sélexipag, sildénafil, tadalafil et tréprostinil: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse et l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Interactions

- 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].
- Ambrisentan et bosentan: augmentation des concentrations plasmatiques en cas d'association à la ciclosporine, inhibiteur des transporteurs OATP1B1 et OATP1B3.
- 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.).
- Sildénafil 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).

1.15. Médicaments divers dans des pathologies cardio-vasculaires

1.15.1. Alprostadil

L'alprostadil est une prostaglandine E₁.

La spécialité à base d'alprostadil, destinée à l'administration intracaverneuse dans les troubles de l'érection, est mentionnée au chapitre 7.3.3..

Indications (synthèse du RCP)

- Maintien provisoire de l'ouverture ou réouverture du canal artériel chez les nouveau-nés atteints de certaines anomalies cardiaques ducto-dépendantes (dans l'attente d'une intervention chirurgicale).

1.15.2. Médicaments pour stimuler la fermeture du canal artériel

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement du canal artériel persistant hémodynamiquement significatif chez le nouveau-né prématuré d'âge gestationnel inférieur à 34 semaines.

Contre-indications

- Insuffisance rénale sévère (RCP).

1.15.3. Médicaments de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive

Le mavacamten est un inhibiteur réversible de la myosine cardiaque.

Positionnement

- L'efficacité et la sécurité à long terme du mavacamten ne sont pas suffisamment documentées (voir Folia de septembre 2024). En raison de ses effets indésirables fréquents et des interactions potentielles, son rapport bénéfice/risque est incertain.^{126 127}

Indications (synthèse du RCP)

- Cardiomyopathie hypertrophique obstructive symptomatique.

Effets indésirables

- Dysfonctionnement systolique (fraction d'éjection réduite (< 50 %), avec ou sans symptômes).
- Etourdissements, dyspnée, syncope.

Interactions

- Mavacamten est un substrat du CYP2C19 et du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.). Le RCP fournit des instructions détaillées pour les adaptations de la posologie en fonction de l'administration d'inhibiteurs ou d'inducteurs du CYP2C19 et/ou du CYP3A4 et du phénotype du CYP2C19.

Précautions particulières

- Vu le risque d'insuffisance cardiaque, les patients doivent être rigoureusement suivis lors de l'instauration du traitement et tout au long du traitement.



Liste des références

1. 31263: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31263>
2. 31886: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31886>
3. 31265: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31265>
4. 31264: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31264>
5. 31359: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31359>
6. 28811: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/28811>
7. 32491: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/32491>
8. 28492: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/28492>
9. 31269: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31269>
10. **Musini V. M. ; Tejani A. M. ; Bassett K. ; Puil L. ; Wright J. M.**, *Pharmacotherapy for hypertension in adults 60 years or older*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2019, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000028.pub3>
11. 31270: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31270>
12. 31273: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31273>
13. **Yusuf S. ; Teo K.K. ; Pogue J. ; Dyal L. ; Copland I. ; Schumacher H. ; Dagenais G. ; Sleight P. ; Anderson C.**, *Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events*, N Engl J Med, 2008, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18378520> [<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0801317>]
14. 32492: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/32492>
15. 32493: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/32493>
16. 31517: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31517>
17. 32494: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/32494>
18. 25718: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/25718>
19. 26816: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/26816>
20. 29115: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/29115>
21. 32498: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/32498>
22. 31276: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31276>
23. 30365: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30365>
24. 31278: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31278>
25. 31334: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31334>
26. 31290: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31290>
27. 32455: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/32455>
28. 32456: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/32456>
29. 32556: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/32556>
30. **Fox K. M. ; E. U** *European trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators*, *Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study)*, Lancet, 2003, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13678872>
31. 31336: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31336>
32. 32557: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/32557>
33. 32558: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/32558>
34. 26615: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/26615>
35. 31282: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31282>
36. 32559: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/32559>
37. 31247: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31247>
38. 32560: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/32560>
39. 32561: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/32561>
40. 22201: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/22201>
41. 26340: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/26340>



42. **Solomon Scott D. ; McMurray John J.V. ; Anand Inder S. ; Ge Junbo ; Lam Carolyn S.P. ; Maggioni Aldo P. ; Martinez Felipe ; Packer Milton ; Pfeffer Marc A. ; Pieske Burkert ; Redfield Margaret M. ; Rouleau Jean L. ; van Veldhuisen Dirk J. ; Zannad Faiez ; Zile Michael R. ; Desai Akshay S. ; Claggett Brian ; Jhund Pardeep S. ; Boytsov Sergey A. ; Comin-Colet Josep ; Cleland John ; Düngen Hans-Dirk ; Goncalvesova Eva ; Katova Tzvetana ; Kerr Saraiva Jose F. ; Lelonek Małgorzata ; Merkely Bela ; Senni Michele ; Shah Sanjiv J. ; Zhou Jingmin ; Rizkala Adel R. ; Gong Jianjian ; Shi Victor C. ; Lefkowitz Martin P.**, *Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*, N Engl J Med, 2019, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1908655><https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1908655?articleTools=true>
43. 31288: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31288>
44. 27644: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/27644>
45. 29424: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/29424>
46. 31687: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31687>
47. 31283: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31283>
48. 32563: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/32563>
49. 31284: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31284>
50. 31286: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31286>
51. 31287: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31287>
52. 31285: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31285>
53. 32122: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/32122>
54. 32564: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/32564>
55. 31135: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31135>
56. **Wiysonge C. S. ; Bradley H. A. ; Volmink J. ; Mayosi B. M. ; Opie L. H.**, *Beta-blockers for hypertension*, Cochrane Database Syst Rev, 2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28107561>
57. 30763: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30763>
58. 31935: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31935>
59. 31292: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31292>
60. 31293: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31293>
61. 31294: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31294>
62. 31295: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31295>
63. 31008: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31008>
64. 32565: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/32565>
65. 31296: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31296>
66. 31297: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31297>
67. 31300: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31300>
68. 31301: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31301>
69. 31302: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31302>
70. 31303: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31303>
71. 27773: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/27773>
72. 30891: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30891>
73. 31304: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31304>
74. 31272: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31272>
75. 31305: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31305>
76. 32644: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/32644>
77. 31306: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31306>
78. 31324: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31324>
79. 32332: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/32332>
80. 32333: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/32333>
81. 32334: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/32334>
82. 31309: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31309>



83. 21805: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/21805>
84. 31312: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31312>
85. 31313: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31313>
86. 32335: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/32335>
87. 31314: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31314>
88. 31315: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31315>
89. 31316: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31316>
90. 31317: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31317>
91. 31318: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31318>
92. 31319: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31319>
93. 32336: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/32336>
94. 31441: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31441>
95. 31321: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31321>
96. 32353: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/32353>
97. 31322: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31322>
98. **Lane R. ; Harwood A. ; Watson L. ; Leng G. C.,** *Exercise for intermittent claudication*, Cochrane Database Syst Rev, 2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29278423>
99. 21976: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/21976>
100. 31325: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31325>
101. 25906: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/25906>
102. 31409: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31409>
103. 32343: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/32343>
104. 31327: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31327>
105. 32344: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/32344>
106. 32354: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/32354>
107. 31326: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31326>
108. 29896: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/29896>
109. 31328: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31328>
110. 31329: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31329>
111. 32345: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/32345>
112. 32347: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/32347>
113. 32346: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/32346>
114. 31330: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31330>
115. 32348: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/32348>
116. 32349: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/32349>
117. **Ray K. K. ; Bays H. E. ; Catapano A. L. ; Lalwani N. D. ; Bloedon L. T. ; Sterling L. R. ; Robinson P. L. ; Ballantyne C. M. ; Clear Harmony Trial,** *Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol*, N Engl J Med, 2019, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30865796>
118. 27649: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/27649>
119. 31332: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31332>
120. 32350: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/32350>
121. 32351: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/32351>
122. 32352: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/32352>
123. **Nissen S. E. ; Stroes E. ; Dent-Acosta R. E. ; Rosenson R. S. ; Lehman S. J. ; Sattar N. ; Preiss D. ; Bruckert E. ; Ceska R. ; Lepor N. ; Ballantyne C. M. ; Gouni-Berthold I. ; Elliott M. ; Brennan D. M. ; Wasserman S. M. ; Somaratne R. ; Scott R. ; Stein E. A. ; Gauss- Investigators,** *Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial*, JAMA, 2016, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27039291>
124. 24157: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/24157>
125. 26506: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/26506>



126. 25974: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/25974>
127. 32000: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/32000>