

Les anti-angoreux

L'angor est un syndrome thoracique douloureux lié à une souffrance des cellules cardiaques, suite à une ischémie (par augmentation des besoins en O₂ ou diminution des apports coronaires). Trois classes médicamenteuses sont utilisées dans le traitement de l'angor: dérivés nitrés, inhibiteurs calciques et bêta-bloquants.

Rmq : L'intérêt des IEC dans le traitement de l'angor a été établi

1. Rappel sur l'angor :

1.1 Crise d'angor :

Douleur constrictive violente, angoissante, dans la région précordiale, irradiant dans le bras gauche. Les facteurs de risque sont : tabac, sédentarité, hypercholestérolémie, HTA, stress. L'ischémie causale est due à l'athérosclérose coronaire, aux spasmes coronaires ou à un thrombus.

1.2 Angor stable ou angor d'effort :

Augmentation de la consommation du cœur en oxygène, sans adaptation du débit sanguin coronarien.

Crise brève, cédant après l'effort. Le débit coronaire en aval de la sténose est suffisant au repos ; mais lorsque les besoins métaboliques augmentent, le myocarde ne reçoit plus un apport sanguin suffisant.

1.3 Angor instable :

Syndrome de menace d'infarctus du myocarde. C'est une urgence nécessitant l'hospitalisation.

1.4 Angor spastique (spontané) = angor de Prinzmetal = variant angina

Survient au repos, spontané, dû à des spasmes des artères coronaires.

1.5 Ischémie myocardique silencieuse :

Elle correspond à la présence d'une ischémie au niveau myocardique en absence de tout symptôme. Elle partage le même pronostic l'angor stable et doit, par conséquent, être traitée de la même façon.

1.6 Buts du traitement :

- Augmenter les apports en oxygène au cœur :
Augmenter le débit coronaire en augmentant le diamètre des artères et le temps de perfusion des coronaires, qui a lieu pdt la diastole. Il faut diminuer la fréquence cardiaque
- Diminuer la consommation en oxygène du cœur :
Diminuer la post-charge et la pré-charge. Diminuer la contractibilité et la fréquence cardiaques.

Rmq : la vasodilatation coronaire est régulée par la libération, au niveau de l'endothélium coronaire, de substances, l'EDRF (Endothelium-Derived Relaxing Factor, facteur de libération dérivé de l'endothélium) est la plus importante et a été identifié comme étant le monoxyde d'azote.

2 Dérivés nitrés :

2.1 Spécialités :

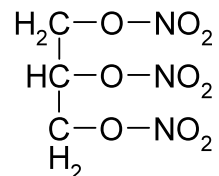
- Dérivés nitrés d'action rapide et courte voie perlinguale :
 - **Isorbide dinitrate :** **ISOCARD**®
RISORDAN® sol sublinguale : Spray/20ml
sol injectable, sublingual
 - **Trinitrine :** **LENITRAL SPRAY**®
NATISPRAY® sol p pulv endobuccale
TRINITRINE SIMPLE LALEUF® sol p pulv buccale (sublingual)
pilule enrobée
- Dérivés nitrés d'action prolongée :
 - Voie orale :
 - **Isosorbide dinitrate :** **LANGORAN LP**®, **RISORDAN**®
 - **Isosorbide mononitrate :** **MONICOR LP**®
 - **Pentaérythritol tétranitrate :** **NITRODEX CHRONULES**®
 - Dispositifs transdermiques :
 - **Trinitrine :** **CORDIPATCH**®, **DIAFUSOR**®, **DISCOTRINE**®, **EPINITRIL**®, **NITRIDERM TTS**®, **TRINIPATCH**®

2.2 Structure et mode d'action :

- Structure :

Les dérivés nitrés sont des esters d'acide nitrique (HN03), avec un nombre variable de groupements nitrosy (-CON02).

Le chef de file est la trinitrine.



Les autres dérivés sont :

- Dinitrate d'isosorbide (Risordan®)
- Mononitrate d'isosorbide (Monicor®)

- Relation structure-activité :

- Le nombre de NO₂ n'influence pas l'intensité mais le délai d'action
- La nature du polyol (utilisé pour former l'ester) conditionne la rapidité et la durée d'action (polyol à faible PM : action rapide & brève et inversement)
- La durée d'action augmente avec la ramification mais la rapidité d'action diminue de façon parallèle.

Mécanisme d'action :

Ce sont des bio-précurseurs = donneurs de NO

La glutathion-S-réductase permet la libération d'un groupement NO₂ à partir des dérivés nitrés, ensuite le NO₂ est transformé en NO° (élément radicalaire), qui active la guanylate cyclase (par association au glutathion de la cystéine endogène). Il y a augmentation de GMPc dans la cellule et diminution de Ca²⁺ libre intracellulaire avec, au final, relaxation des cellules musculaires lisses des vaisseaux → vasodilatation.

Cet effet relaxant n'est pas spécifique. Il y a une action sur la musculature bronchique, intestinale, utérine, biliaire Cependant, l'action relaxante sur les vaisseaux est prédominante aux doses thérapeutiques.

Le NO° exerce, en plus, une action anti-agrégante.

2.3 Propriétés pharmacologiques :

- Cardio-vasculaires :

- A dose thérapeutique : **action vasodilatatrice veineuse** périphérique +++ diminuant la précharge. La diminution, de la pression intraventriculaire télédiastolique permet de diminuer le travail cardiaque. Au final il y a diminution de la consommation en oxygène donc effet anti-angoreux. (↓ pré-charge & pression ventriculaire gauche ; ↓ retour veineux)
- A dose élevée : **vasodilatation veineuse, coronaire et artérielle**, entraînant une tachycardie réflexe suite à l'hypotension. Ainsi, il y a augmentation du travail cardiaque.
 - Vasodilatation coronaire : très précoce, capable de lever le spasme coronarien, ↓ post-charge
 - Vasodilatation artériolaire périphérique dose-dépendante

- Redistribution du flot coronaire vers les couches sous-endocardiques sensibles à l'hypoxie.
(= redistribution du sang vers les zones ischémies)

- Anti-agrégant plaquettaire

- Vasodilatation cutanée et cérébrale

- Relaxation des muscles lisses bronchiques, biliaires, digestifs, urinaires.

Il existe un phénomène de **tolérance** et d'**accoutumance** aux dérivés nitrés. On peut donc observer une diminution rapide des effets avec **échappement** au long cours. Ce phénomène est croisé avec tous les dérivés nitrés, il est d'autant plus rapide que les doses sont importantes et que les taux sanguins sont stables (formes LP +++), mais **réversible** à l'arrêt du traitement.

Pour éviter cela, la prescription doit être **discontinue** (12 h d'intervalle).

2.4 Pharmacocinétique :

- Absorption :

- Très mauvaise biodispo PO (1^{er} passage hépatique +++) → donc admi en sublingual ou en IV pour le ttt de la crise.
- Sublinguale : rapide (1 min) & incomplète
- Pour le ttt de fond, il existe des formes LP po ou transcutanées (on obtient ainsi la saturation des systèmes enzymatiques)
- Cutanée : lente & prolongée, intensité variable

- Distribution :

- Large (molécules très lipophiles)

- Pas de liaison aux PP (essentiellement sous forme libre dans le plasma)
- Forte liaison tissulaire
- **Métabolisme** : hépatique +++, très rapide, important, et métabolites inactifs
- **Élimination** : essentiellement urinaire. Demi-vie trinitrine = 7 min.

2.5 Indications :

- Ttt curatif de la crise d'angor : 1^{ère} intention, pour les dérivés à action rapide sous forme de spray ou de comprimé sublingual
- Ttt préventif de la crise d'angor : formes sublinguales, orales, percutanées
- Ttt de fond de l'angor d'effort : pour les dérivés à action prolongée (formes LP ou patchs de trinitrine)
- Adjuvant dans l'insuffisance cardiaque (formes orales), en assoc aux inhibiteurs calciques
- IdM en phase aiguë IV
- Œdème aigu du poumon en IV

2.6 Règles de bon usage :

Commencer par de faibles posologies pour limiter les effets secondaires, gênants en début de ttt
Le malade doit apprendre à identifier la douleur et ne pas hésiter à prendre la trinitrine aux premiers signes d'alerte

L'association à d'autres anti-angoreux, est de règle, car il existe un phénomène d'échappement thérapeutique avec les dérivés nitrés (inefficacité du traitement après quelques mois de prise continue)

Il faut aménager des fenêtres thérapeutiques (intervalles libres sans prise, pendant 8 à 12 h) = permet une resensibilisation de l'organisme

Il existe un phénomène de dépendance (ne jamais interrompre un traitement brutalement) ⇒
Risque de rebond

2.7 Effets indésirables :

- Hypotension artérielle orthostatique (attention aux personnes âgées) (surtout si assoc à la Nifédipine)
- Céphalées violentes (diminuent en quelques jours)
- Bouffées vasomotrices : chaleur, flush facial, vasodilatation cutanée avec œdème
- Cyanose par méthémoglobinémie (lors des intoxications),
- Hypovolémie (surdosage)
- Aggravation de douleurs angineuses (par tachycardie réflexe si dépassement des doses)

2.8 Contre-indications : (formes injectables et patchs)

- Défaillance aiguë du système circulatoire (choc, collapsus)
- Migraines
- Troubles liés à des pressions intra-craniennes ou intra-oculaires sévères (glaucome à angle fermé)
- Cardiomyopathies obstructives
- Hypotension artérielle sévère (collapsus)
- Déconseillé en cas de grossesse et d'allaitement
- Anémie sévère
- Myopathie obstructive (PE)

2.9 IAM :

- Sildénafil VIAGRA® : risque d'hypotension brutale (CI)
- Médicaments majorants le risque d'hypotension artérielle : alcool, antihypertenseurs, antidépresseurs tricycliques, tranquillisants, diurétiques & vasodilatateurs

3 Molécules apparentées aux DN : Sydnominines :

Molsidomine CORVASAL® ou MOLSIDOMINE®, utilisé PO

Linsidomine CORVASAL®, utilisé en IV ou intra-coronaire

3.1 Propriétés pharmacologiques :

Mécanisme d'action proche des dérivés nitrés (libération de NO) mais sans effets d'accoutumance.

Effet anti-agrégant plaquettaire

Le molsidomine, utilisé PO, est une pro-drogue qui doit être métabolisée en dérivé actif (ou linsidomine). Ce dernier est un donneur de NO° (le groupement NO° est greffé sur la molécules lors du métabolisme hépatique).

3.2 Pharmacocinétique :

- Absorption digestive rapide (90 %)
- Action en 20 min PO, max entre 1 et 3h, diminution de l'effet après 4 à 6h
- Métabolisme hépatique en dérivés actifs
- Elimination rénale

3.3 Indications :

- Traitement préventif de la crise d'angor (PO)
- Traitement de l'angor instable (IV)
- Traitement des spasmes artériels coronaires (IC)

3.4 Effets secondaires

- Céphalées
- Hypotension

3.5 Précaution d'emploi : Doses progressives pour éviter les effets secondaires

3.6 Interactions :

- Sildénafil contre-indiqué
- Majoration de l'hypotension avec vasodilatateurs
- Association aux dérivés nitrés déconseillée

3.7 Contre-indications :

- Hypotension
- Hypovolémie

4 Autres anti-angoreux :

4.1 Amiodarone :

- Spécialités : **CORDARONE[®], CORBIONAX[®]**
- Mécanisme : Pas bien connu → action antiadrénergique
- Propriétés pharmacologiques :
 - Action Coronarodilatatrice
 - Antiarythmique de classe III
 - Effet antiangoreux retardé mais puissant
- Indication : Angor avec TdR ou IC mais pas en 1^{ère} intention car EI
- Pharmacocinétique :
 - Absorption moyenne (50-60%) avec une grande variabilité inter-individuelle
 - Affinité tissulaire forte (risque d'accumulation)
 - ½-vie de 28 jours, persistance de l'effet jusqu'à 1 mois
 - Elimination biliaire
- EI :
 - Troubles thyroïdiens → hyperthyroïdie car molécule iodée (parfois hypo)
 - Troubles hépatiques
 - Troubles neurologiques → neuropathies
 - Photosensibilisation fréquente
 - Dépôts cornéens
- Précaution d'emploi
 - ATCD de troubles thyroïdiens, sujets âgés
 - Surveillance régulière (cardio-vasculaire, oculaire, cutanée, hépatique)
- Interactions
 - Contre-indiqués : médicaments entraînant des torsades de pointe, cibenzoline, iode radioactif, sotalol
 - Déconseillés : β-bloquants, diltiazem, vérapamil, hypokaliémiants, psoralènes
- Contre-indications
 - Exposition au soleil ou aux UV
 - Allergie à l'iode
 - Bradycardie sinusale, blocs AV
 - Dysthyroïdies
 - Grossesse & allaitement

4.2 Activateurs des canaux potassiques :

- Médicaments : **Nicorandil IKOREL[®], ADANCOR[®]**
- Mécanisme : Hyperpolarisation par sortie K⁺ → ↓ rentrée calcium → relaxation des fibres lisses
- Pharmacologie :
 - Même effet que inhibiteurs calciques
 - Activation de l'ouverture des canaux potassiques entraînant une vasodilatation artérielle et coronaire avec réduction de la post-charge.
 - Augmentation du taux de GMPc entraînant une vasodilatation veineuse avec diminution de la pré-charge
 - Pas d'échappement

- A dose forte : ↓ contractilité du cœur
- **Indications :** Traitement préventif de la crise d'Angor d'effort isolément ou en assoc avec autres anti-angoreux (β -B et/ou Inh Ca)
- **Pharmacocinétique :**
 - Absorption digestive rapide (75 %)
 - Liaison faible aux protéines plasmatiques
 - Métabolisme hépatique
 - Elimination urinaire
- **EI :**
 - Céphalées fréquentes +++
 - Vertiges, asthénie
 - Hypotension, tachycardie, palpitations, flush
 - Troubles digestifs
- **Précaution d'emploi**
 - Doses progressives pour minimiser les effets secondaires
 - Utiliser avec prudence en cas d'hypovolémie
- **Interactions**
 - Sildénafil contre-indiqué
 - Intéraction possible avec vasodilatateurs et hypotenseurs
 - Pas d'assoc avec Dérivés Nitrés et Molsidomine car également NO₂ dans molécule
- **Contre-indications**
 - Hypotension
 - Insuffisance ventriculaire gauche
 - Etat de choc cardiogénique

5 Inhibiteurs calciques :

- **Dihydropyridines :**
 - **Amlodipine** AMLOR®
 - **Félodipine** FLODIL LP®
 - **Nifédipine** ADALATE®
 - ...
- **Phenylalkylamine :** **Vérapamil** ISOPTINE®
- **Benzothiazépine :** **Diltiazem** (BI- MONO-) TILDIEM®, DIACOR®
- **Propylamine :** **Bépridil** UNICORDIUM®

5.1 Mécanisme d'action :

Les inhibiteurs calciques (IC) agissent sélectivement sur les canaux calciques voltage-dépendants de type L (lent). En se fixant au canal, les IC favorisent sa conformation fermée d'où blocage du canal et inhibition du passage transmembranaire du Ca²⁺ de l'extérieur à l'intérieur de la cellule. La diminution du calcium intracellulaire entraîne la relaxation des fibres musculaires.

Les IC ont un tropisme vasculaire, cardiaque ou mixte. Selon le site d'action, les propriétés pharmacologiques : seront différentes :

- Les **DHP** ont une action vasculaire : effets **vasodilatateurs artériels** périphériques et coronaires, sans effet inotrope -, sans effet bradycardisant

- Le **Vérapamil** a une action **cardiaque** : puissant effet anti-arythmique ; effets chronotrope, dromotrope et inotrope négatifs → diminution de la conso en O₂ par le myocarde
- Le Diltiazem et le Bépridil ont une action mixte

5.2 Propriétés pharmacologiques :

- Vasodilatateurs artériels
- Coronarodilatateurs
- Chronotrope, inotrope et dromotrope négatifs (in vivo, les DHP n'ont pas ces effets-là)

Effet anti-angoreux : surtout par diminution de la conso en O₂ du cœur, suite aux effets chronotrope et inotrope négatifs et par diminution de la post-charge. L'effet anti-angoreux repose aussi sur l'augmentation du débit coronaire en O₂ (vasodilatation coronaire et effet antispastique)

Effet anti-hypertenseur : suite à la diminution de la résistance vasculaire par vasodilatation artériolaire et compliance des gros troncs artériels.

Effet anti-arythmique : pour le Vérapamil, Bépridil et Diltiazem (classe IV)

Propriétés extra-cardiaques : relaxation des fibres musculaires lisses, modification de la viscosité sanguine et augmentation de la déformabilité érythrocytaire.

5.3 Pharmacocinétique :

- Absorption per os bonne en général
- Métabolisme hépatique important, peut donner lieu à des métabolites actifs
- Élimination variable (dans les urines ou les fèces)
- Forte fixation aux PP

5.4 Indications thérapeutiques :

- Angor stable d'effort (les IC les plus dépresseurs cardiaques sont les plus actifs) (Alternative aux β- pour ttt prophylactique pour l'angor d'effort)
- Angor spastique (traitement de choix : ttt prophylactique de 1^{ère} intention)
- Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde
- Hypertension artérielle (traitement de fond et de la crise)
- Troubles du rythme
- Traitement symptomatique des phénomènes de Reynaud (nifédipine LP)

5.5 Effets indésirables :

- Liés aux propriétés cardiaques : pas pour les DHP
 - Bradycardie
 - Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire
 - Troubles de la contraction (insuffisance cardiaque)
 - Torsades de pointes (bepridil = effet arythmogène)
- Liés aux propriétés vasodilatatrices (surtout pour les DHP)
 - Hypotension artérielle
 - Tachycardie réflexe
 - Oedèmes des membres inférieurs
 - Céphalées
 - Bouffées vasomotrices
- Autres :
 - Nausées, troubles du transit, constipation (= surtt Vérapamil-Diltiazem)
 - Sommeil, nervosité

5.6 Contre-indications :

- Bloc auriculo-ventriculaire (bépridil, diltiazem, vérapamil)
- Insuffisance cardiaque (bépridil, vérapamil)
- Hypopokaliémie (bépridil) ,
- Médicaments entraînant des torsades de pointe (bépridil)
- IdM en phase aiguë, angor instable
- Grossesse et allaitement (diltiazem tératogène chez l'animal)

5.7 IAM :

- Dantrolène IV (CI) : risque de fibrillation auriculaire
- Ciclosporine (association déconseillée)
- Alpha-1-bloquants (majoration des risques d'hypotension)
- Amiodarone, anti-arythmiques, bêta-bloquants (troubles de l'automatisme et de la conduction cardiaques)
- Dérivés nitrés (majoration des effets vasodilatateurs)
- Digoxine (augmente la bradycardie et le BAV)
- Anti H2 (augmentation de la concentration en diltiazem)
- Carbamazépine, Ciclosporine A, théophylline (augmentation de leur concentration)
- Inhibiteurs et inducteurs enzymatiques

6 Les bêta-bloquants :

Les bêta-bloquants (BB) sont des antagonistes compétitifs et sélectifs des récepteurs bêta-adrénergiques périphériques et centraux.

La localisation des récepteurs bêta-adrénergiques périphériques est la suivante :

- **Bêta 1 :**
 - Rein → augmente la sécrétion de la rénine
 - Cœur → effets inotrope, chronotrope, bathmotrope et dromotrope positifs
 - Œil → augmente la sécrétion d'humeur aqueuse
- **Bêta 2 :**
 - Bronches → bronchodilatation
 - Coronaires → dilatation
 - Vaisseaux périphériques → dilatation
 - Pancréas → augmente la sécrétion d'insuline

La stimulation des récepteurs bêta 1 et bêta 2 augmente la glycolyse et la lipolyse.

6.1 Médicaments :

- Acébutolol	SECTRAL®	Cp, Sol buv, Inj	β_{1-} , CS, avec A.S.I
- Aténolol	TÉNORMINE®	Cp, Inj	β_{1-} , CS, sans A.S.I.
- Bétaxolol	KERLONE®	Cp	β_{1-} , CS, sans A.S.I.
- Bisoprolol	SOPROL®	Cp	β_{1-} , CS, sans A.S.I.
	DETENSIEL®	Cp	
- Céliprolol (β_{2}^{+})	CÉLECTOL®	Cp	β_{1-} , CS, avec A.S.I.
- Métoprolol	LOPRESSOR®	Cp	β_{1-} , CS, sans A.S.I.
	SELOKEN®	Cp, Inj	
- Nadolol	CORGARD®	Cp	$\beta_{1}\beta_{2-}$, NCS, sans ASI
- Oxprénolol	TRASICOR®	Cp	$\beta_{1}\beta_{2-}$, NCS, avec ASI.
- Pindolol	VISKEN®	Cp	$\beta_{1}\beta_{2-}$, NCS, avec ASI.
- Propranolol	AVLOCARDYL®	Cp, Cp LP, Inj	$\beta_{1}\beta_{2-}$, NCS, sans ASI.
- Timolol	TIMACOR®	Cp	$\beta_{1}\beta_{2-}$, NCS, sans ASI.

6.2 Propriétés pharmacologiques :

La fixation de la molécule sur le récepteur bêta-adrénergique va entraîner le blocage du récepteur. Le nombre de récepteurs dans l'organisme n'est pas fixe, mais résulte d'un équilibre entre l'intensité stimulatrice et l'autorégulation provenant de la propre activation des récepteurs.

Il existe un phénomène de rebond à l'arrêt brutal du traitement, car la prise chronique de BB augmente le nombre de récepteurs

Il y a une diminution du nombre de R dans l'IC sévère car la stimulation adrénergique est intense.

Au niveau du cœur : effets inotrope, chronotrope, dromotrope , bathmotrope négatifs

Au niveau des vaisseaux : vasoconstriction puis vasodilatation (dépression du SRAA).

Au niveau des coronaires : constriction.

- **Effet anti-hypertenseur :** par diminution de la fréquence cardiaque et diminution de la contractibilité myocardique. Il y a diminution du débit cardiaque.
- **Effet anti-arythmique :** par bradycardie et ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire (classe II)
- Diminution de la sécrétion de la rénine (diminution de l'angiotensine II et de l'aldostérone → diminution de la volémie).
- Bronchoconstriction
- Diminution de la sécrétion d'humeur aqueuse
- Diminution de la glycolyse et de la lipolyse
- Diminution de certains types de tremblements.
- Cauchemars, insomnie.
- Action sympathomimétique intrinsèque pour certaines molécules (molécules moins bradycardisantes, moins dépressives cardiaques et moins dépressives de la conduction auriculo-ventriculaire)
- Stabilisant membranaire (effet anesthésique local) en cas d'intoxication massive.
- Redistribution coronaire: redistribution du sang de l'épicaire vers l'endocarde, qui est plus sensible à l'ischémie.
- **Action anti-angoreuse :**

Coronaro-constriction modérée (par inhibition des R bêta 2)	Baisse marquée du travail cardiaque (effets chrotrope et inotropes négatifs et diminution des la post-charge)
Diminution (+) des apports en O2	Diminution (+++) des besoins en O2
Bilan positif en O2 pour le cœur	Bilan positif en O2 pour le cœur

La diminution des besoin en O2 résulte de la réduction de la fréquence cardiaque, de la contractilité et de la pression artérielle.

Il faut préférer les BB non cardio-sélectifs.

La posologie doit être progressive

6.3 Pharmacocinétique :

Elle est fonction de la lipophilie ou de l'hydrophilie de la molécule

	Molécules lipophiles (propranolol)	Molécules hydrophiles (aténolol)
Absorption	> 90 %	< 50 %
Liaison aux protéines	+++	+

Distribution	Cœur, foie, poumons, rein, cerveau, passage du placenta et dans le lait maternel	Faible (pas d'effet central = intérêts en cas d'ATCD ou d'états dépressifs, insomnie, cauchemars)
Métabolisme	Hépatique +++ (effet de premier passage)	Peu important (oxydation)
Elimination	Hépatique Précautions chez l'insuffisant hépatique	Rénale Précautions chez l'insuffisant rénal

Il existe des BB mixtes métabolisés par le foie mais aussi éliminés par le rein

6.4 Indications thérapeutiques :

- Traitement de fond de l'angor d'effort (traitement de choix).

Les BB ne sont pas utilisées dans l'angor de Prinzmetal à cause de la coronarospasme.

- Infarctus du myocarde (IV en phase aiguë, puis relais per os).
- Hypertension artérielle (traitement de fond per os ou voie IV pour la crise)
- Troubles du rythme ventriculaires ou supraventriculaires (per os ou IV si urgence)
- Hyperthyroïdie
- Cardiomyopathies obstructives
- Migraines et algies faciales
- Stress
- Glaucome à angle ouvert (collyres)
- Tremblements essentiels
- Hypertension portale et prévention des hémorragies digestives par rupture des varices oesophagiennes chez le cirrhotique
- Insuffisance cardiaque chronique stable à tous les stades, en association à un traitement conventionnel (IEC impérativement, diurétique ± digitalique): prescription initiale réservée aux spécialistes en cardiologie et en médecine interne. Cette indication concerne deux molécules :
 - Bisoprolol CARDENSIEL®
 - Carvédilol KREDEX®

6.5 Effets indésirables :

- **Graves :**
 - BAV
 - Bradycardie
 - Défaillance cardiaque (les BB dépriment toutes les fonctions du cœur)
 - Hypotension artérielle
 - Crise d'asthme
 - Hypoglycémie
 - Phénomène de up-regulation si arrêt brutal du traitement avec risque d'infarctus du myocarde, surtout chez les patients angoreux → ne jamais interrompre brutalement un BB (arrêt sur 1-2 sem)
- **Bénins :**
 - Asthénie transitoire
 - Cauchemars, insomnies, vertiges, dépression (pour les BB lipophiles passant la BHE)
 - Phénomènes de Reynaud

- Impuissance
- **Surdosage :**
 - Bradycardie (atropine)
 - Hypoglycémie (glucagon)
 - Hypotension artérielle (isoprénaline, adrénaline)
 - Spasme bronchique (aminophyllines)
 - Insuffisance cardiaque (digitaliques, diurétiques, oxygène voire entraînement électro-systolique)

6.6 **Contre-indications :**

- BAV
- Bradycardie importante
- Insuffisance cardiaque congestive (sauf les bêta-bloquants spécifiquement indiqués)
- Asthme
- Maladie de Raynaud
- (Artérites grade III et IV)

6.7 **IAM :**

- Floctafénine IDARAC® (hypotension ou choc, non compensable sous BB): contre-indication
- Sultopride : CI (addition des effets bradycardisants)
- Amiodarone (risque de BAV et de bradycardie) : déconseillé
- Anti-hypertenseurs (clonidine et apparentés)
- Digitaliques
- Inhibiteurs calciques à tropisme cardiaque (troubles de la conduction auriculo-ventriculaire et de l'automatisme cardiaque pouvant entraîner une dépression cardiaque)
- Anti-arythmisants
- Anesthésiques volatils halogénés (bronchospasmes, non compensables sous BB)
- Hypoglycémisants (sulfamides, insuline)
- Vasoconstricteurs dérivés de l'ergot de seigle
- AINS (diminuent l'effet hypotenseur des BB)
- Inducteurs et inhibiteurs enzymatiques
- Anti-acides (délai de 2h entre les prises)

6.8 **PE :**

- Adaptation de posologie chez l'insuffisant rénal et hépatique → choisir un BB non éliminé par l'organe défaillant
- Grossesse (monitoring du bébé à la naissance)
- Non conseillés chez les diabétiques (risque d'hypoglycémie + masquent ses symptômes)

7 **Stratégie thérapeutique dans l'angor :**

Les objectifs du traitement sont : soulager la douleur, limiter l'ischémie, préserver la fonction ventriculaire gauche, réduire les risques de survenue d'accident grave (angor instable, infarctus du myocarde).

7.1 **Lutte contre les FdR CV :**

Qualité de vie : activité physique régulière et adaptée, arrêt du tabac, correction du surpoids, du diabète, des hyperlipidémies.

Anti-agrégants plaquettaires (prévention des accidents thrombotiques) : aspirine ou ticlopidine,

7.2 Traitement de la crise angineuse :

Arrêt de l'effort

Administration sublinguale d'un dérivé nitré (à répéter après 5 min). La trinitrine permet de réduire la douleur en 2 à 6 minutes. Le délai d'action du dinitrate d'isosorbide est plus important.

7.3 Traitement de l'angor stable :

- En l'absence de contre-indications, les bêta-bloquants sont prescrits en 1ère intention (une prise matinale)
- En cas de contre-indication ou de mauvaise tolérance des bêta-bloquants, ils sont remplacés par:
 - Les inhibiteurs calciques à durée d'action prolongée, de préférence non-dihydropyridiniques et bradycardysants (vérapamil ou diltiazem)
 - Les dérivés nitrés, en respectant la fenêtre thérapeutique.
 - La molsidomine, d'action plus lente que les dérivés nitrés mais ne présentant pas de phénomènes d'intolérance.
- En cas d'échec à la monothérapie, une association doit être envisagée. L'association bêta-bloquant / inhibiteur calcique est recommandée. Des IC dihydropyridiniques doivent être préférés pour limiter l'effet bradycardisant.

7.4 Traitement de l'angor instable :

Hospitalisation urgente du patient et prescription en première intention de bêta-bloquants et de dérivés nitrés, en IV. Un inhibiteur calcique (diltiazem ou vérapamil) peut être ajouté ou utilisé quand les BB sont contre-indiqués. Une thérapie anti-thrombotique doit être instaurée (aspirine et HBPM ou héparine fractionnée)

7.5 Traitement de l'angor de Prinzmetal : → pas de BB (coronaro-constriction)

Les inhibiteurs calciques, constituent le traitement de choix, éventuellement associés à un dérivé nitré.

7.6 Traitement de l'ischémie silencieuse :

Les bêta-bloquants peuvent réduire le degré d'ischémie silencieuse.

8 Traitement de l'insuffisance coronarienne aiguë : voie injectable

- Héparines : FRAGMINE® FRAXIPARINE® LOVENOX®
- Antagonistes récepteurs GP IIb/IIIa : AGRASTAT® INTEGRILIN® REOPRO®
- Acide acétylsalicylique : KARDEGIC®
- Bêtabloquants : voie IV SELOKEN® TENORMINE®
- Inhibiteurs calciques : voie IV :
 - Diltiazem : TILDIEM®
- Dérivés nitrés : voie IV :
 - Trinitrine LENITRAL®
 - Isosorbide dinitrate RISORDAN®
- Sydnominine :
 - Linsidomine : voie IV : CORVASAL®
- Antiangoreux : voie intracoronarienne :
 - Isosorbide dinitrate RISORDAN®
 - Linsidomine CORVASAL®