

Pharmacothérapie: Maladies cardiovasculaires (hypertension, angor, insuffisance cardiaque)

Paul M. Tulkens, Dr Med. Lic. Sc. Biomed., Agr. Ens. Sup.

Faculté de pharmacie et sciences biomédicales
Faculté de médecine et de médecine dentaire
Université catholique de Louvain
Bruxelles, Belgique

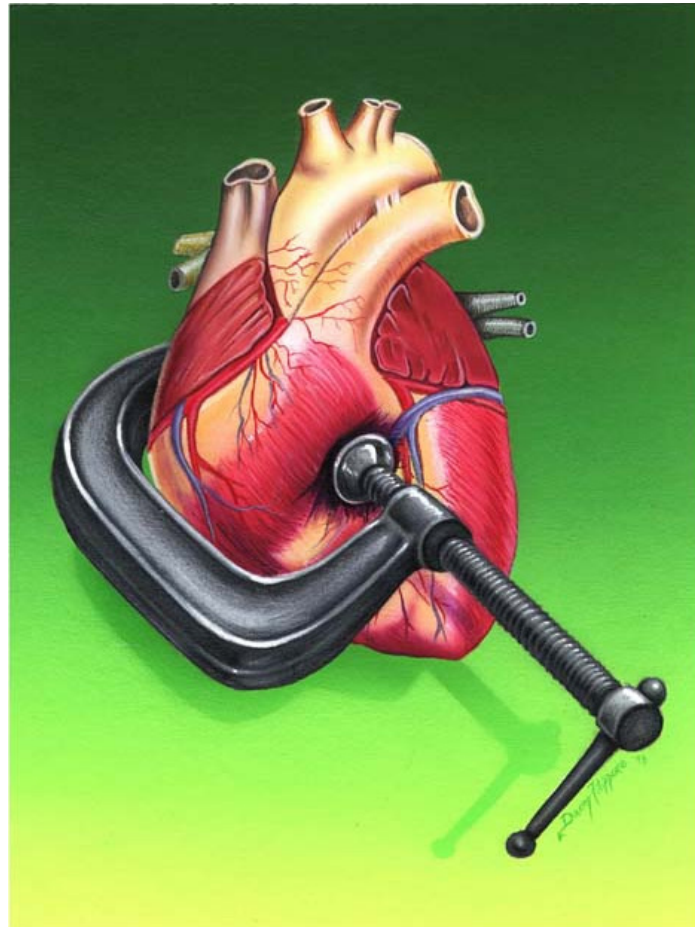


Université d'Abomey-Calavi
Cotonou, Bénin

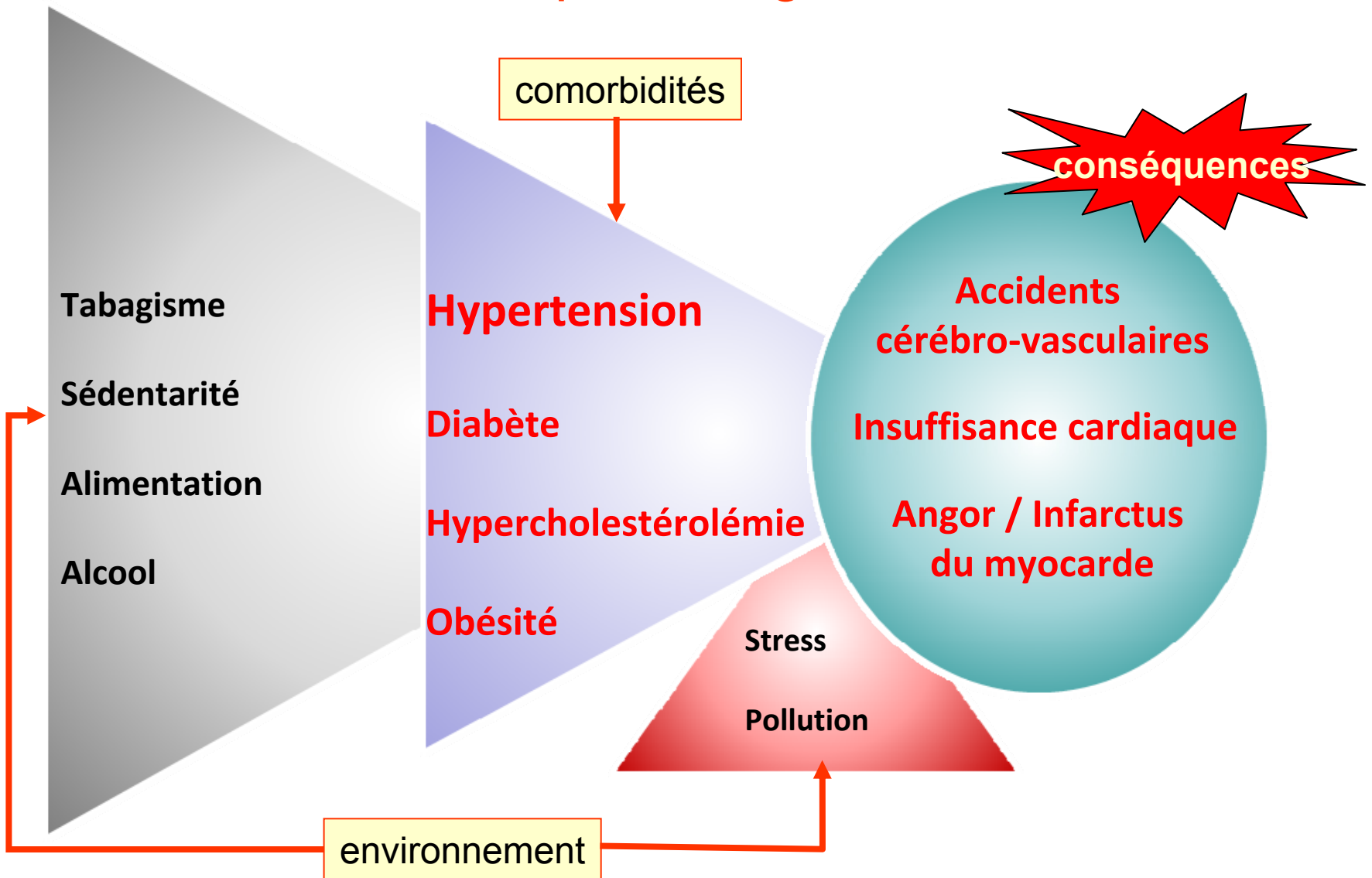


Ces diapositives sont reprises des cours donnés à l'Université catholique de Louvain par les Prof. F. Van Bambeke et Ch. Dessy (avec compléments et mises à jour)

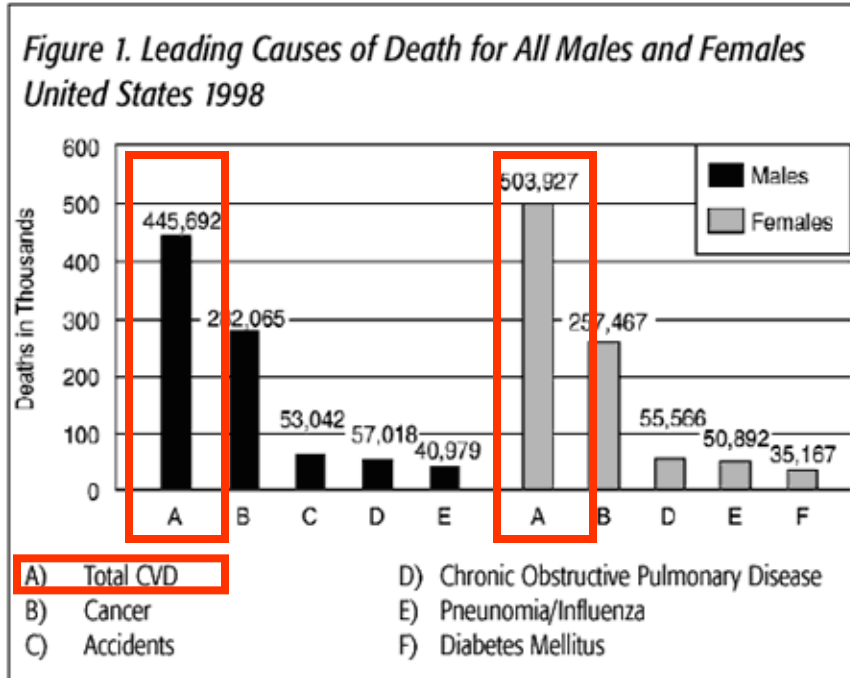
Le patient n'a qu'un coeur !



Et il est entouré d'ennemis ... avec des conséquences graves

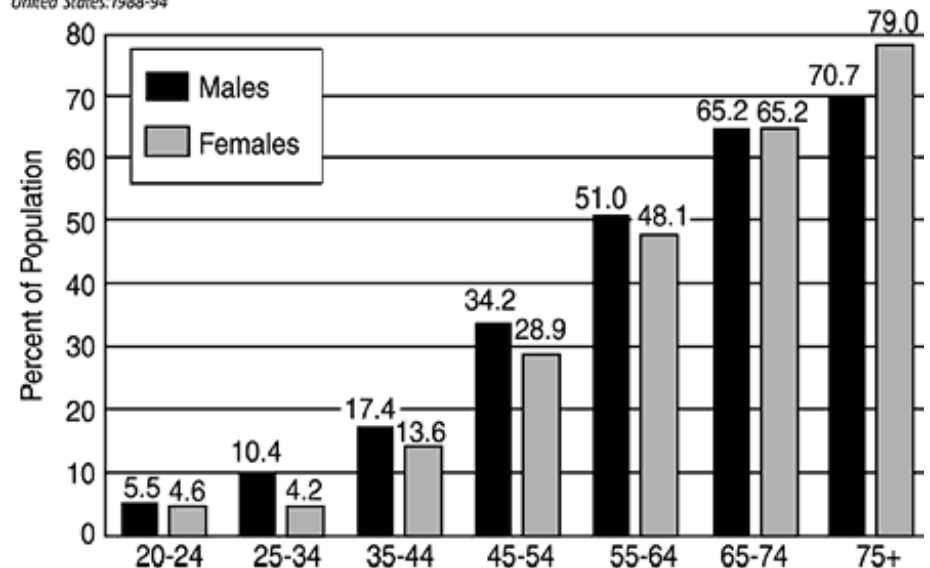


Les maladies cardiovasculaires, un problème majeur de santé publique ...



Source: CDC/NCHS and the American Heart Association.

Figure 2. Estimated Prevalence of Cardiovascular Diseases in Americans Age 20 and Older by Age and Sex United States:1988-94



Source: NHANES III (1988-98), CDC/NCHS and the American Heart Association.

L'hypertension: définition

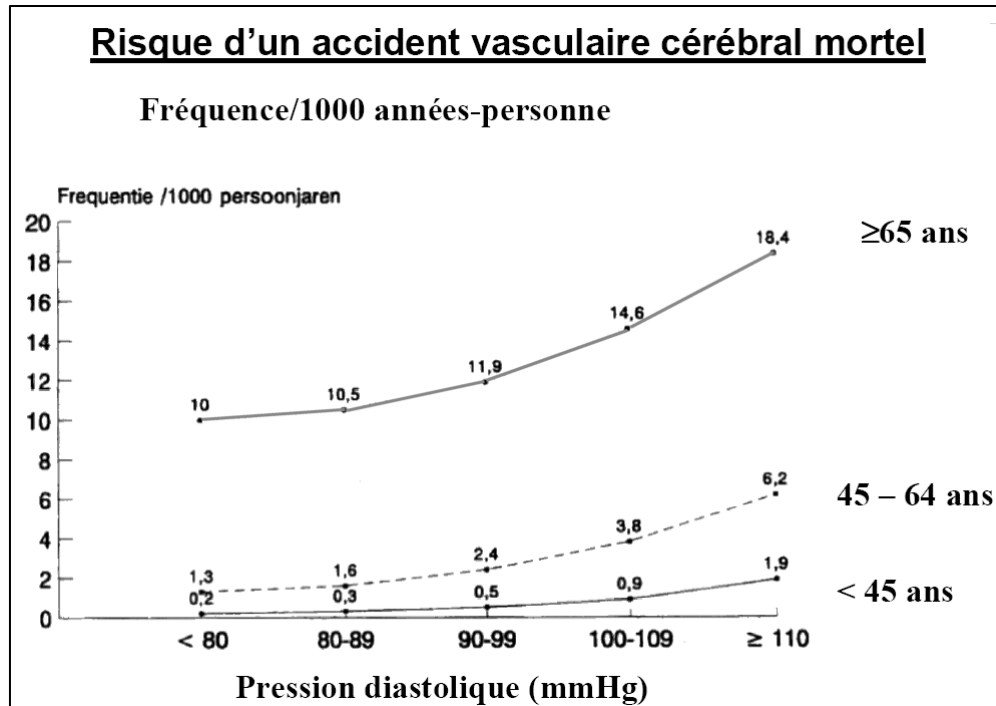
- généralement asymptomatique; sous-diagnostiquée (1 hypertendu/2 s'ignore !!!...)
- à partir de quelles valeurs parler d'hypertension ?

Gradation de l'hypertension artérielle selon les chiffres observés.

Gradation de l'hypertension artérielle	Pression systolique (mmHg)	Pression diastolique (mmHg)
Pression optimale	< 120	< 80
Pression artérielle normale	< 130	< 85
Pression artérielle normale haute	130 – 139	85 – 89
Grade 1 : HTA légère Sous-groupe : HTA « limite »	140 – 159 140 – 149	90 – 99 90 – 94
Grade 2 : HTA modérée	160 – 179	100 – 109
Grade 3 : HTA sévère	≥ 180	≥ 110
HTA systolique isolée Sous-groupe : HTA systolique « limite »	≥ 140 140 – 149	< 90 < 90

L'hypertension: pourquoi la traiter ? ...

- augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral/coronarien



- aggravation d'autres pathologies

insuffisance rénale
rétinopathie
athérosclérose
angor, insuffisance cardiaque

Facteurs de risque (événement CV majeur dans les 10 ans)

GRADATION SELON LES CHIFFRES TENSIONNELS :	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3
	Hypertension artérielle légère	Hypertension artérielle modérée	Hypertension artérielle sévère
Pression systolique : Pression diastolique :	140 – 159 ou 90 – 99	160 – 179 ou 100 – 109	≥ 180 mm Hg ou ≥ 110 mm Hg

Facteurs de risque : âge > 55 (homme) > 65 (femme) – Tabagisme – cholestérolémie > 250 mg/dl – diabète – antécédents familiaux d'affection cardiovasculaire précoce.

STRATIFICATION DU RISQUE DE I A IV

I. Pas d'autres facteurs de risque (homme ≤ 55 ans femmes ≤ 65 ans)	Risque faible < 15 %	Risque moyen 15 – 20 %	Risque élevé 20 – 30 %
II. 1 – ou 2 facteurs de risque	Risque moyen 15 – 20 %	Risque moyen 15 – 20 %	Risque très élevé > 30 %

Atteintes des organes cibles : hypertrophie ventriculaire gauche – protéinurie et/ou créatinémie légèrement élevée (1.2 – 2.0 mg/dl) – plaques d'athérosclérose – rétrécissement des artères rétiniennes

III. 3 facteurs de risque ou plus ou atteinte des organes cibles ou diabète	Risque élevé 20 – 30 %	Risque élevé 20 – 30 %	Risque très élevé > 30 %
---	---------------------------	---------------------------	-----------------------------

Pathologies associées : maladies cérébro-vasculaires – maladies coronariennes – insuffisance cardiaque – néphropathie (créatinémie > 2.0 mg/dl) – maladies artérielles – rétinopathie hypertensive sévère

IV. Présence d'une pathologie associée	Risque très élevé > 30 %	Risque très élevé > 30 %	Risque très élevé > 30 %
--	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------

Mesure de la tension

tensiomètre à mercure



tensiomètre manopaire



tensiomètre au poignet



- position assise après quelques minutes de repos
- position couchée puis debout (hypotension orthostatique ?)
- aux deux bras (asymétrie tensionnelle ?)
- manchette à hauteur du cœur; bras détendu
- pas de prise de caféine ou de tabac dans les 30 minutes précédentes
- pression à l'apparition de bruit (turbulence du passage du sang; TA systolique)
puis de disparition de bruit (écoulement laminaire du sang; TA diastolique)
- répéter les mesures (hypertension "de la blouse blanche")



Valeurs cibles

Type de patient

TA Syst.

TA Diast.

Hypertension non compliquée

< 140 mm Hg

< 90 mm Hg

Diabète, insuff. cardiaque:

< 130 mm Hg

< 85 mm Hg

Insuff. rénale (protéinurie < 1 g/jour)

< 130 mm Hg

< 80 mm Hg

Insuff. rénale (protéinurie > 1 g/jour)

< 125 mm Hg

< 75 mm Hg

Hypertension systolique isolée

< 140 mm Hg

Que gagne-t-on à réduire la tension ?

Réduction de la pression diastolique en mm Hg	Réduction du risque coronarien (%)		Réduction du risque d'accident vasculaire cérébral (%)	
	<i>Etudes d'observation*</i>	<i>Essais cliniques+</i>	<i>Etudes d'observation*</i>	<i>Essais cliniques+</i>
7.5	29	21 //	46	46 //
5.6	20 – 25	16	35 – 40	38
2	9	6 //	15	15 //

* données de MacMahon et al⁶.

+ données de Cook et al⁷.

// estimations

Prise en charge non pharmacologique de l'HTA

- réduction pondérale si obésité
- limitation de la consommation de lipides saturés et de cholestérol
- limitation de la consommation d'alcool



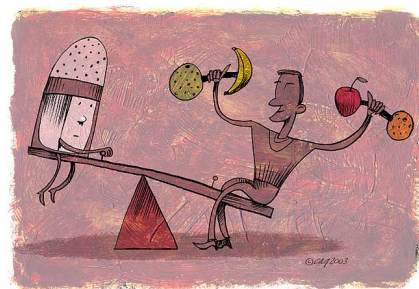
(< 20-30 g/jour homme)
(< 10-20 g/jour femme)



- réduction de la consommation de sodium (< 6 g NaCl/jour)



- alimentation riche en fruits et légumes



- arrêt du tabagisme



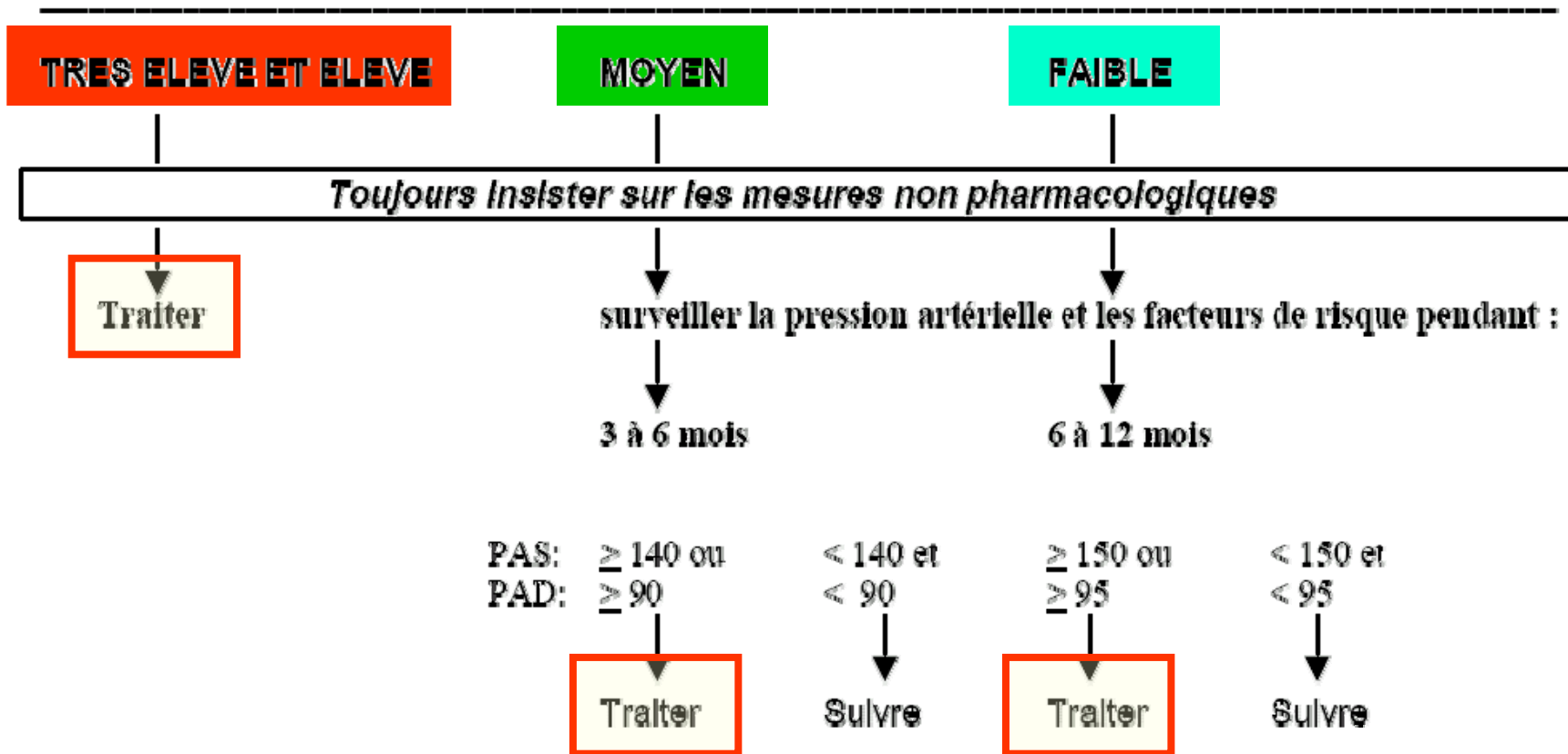
- exercice physique régulier
3 –4 X 30-45 minutes de marche /semaine



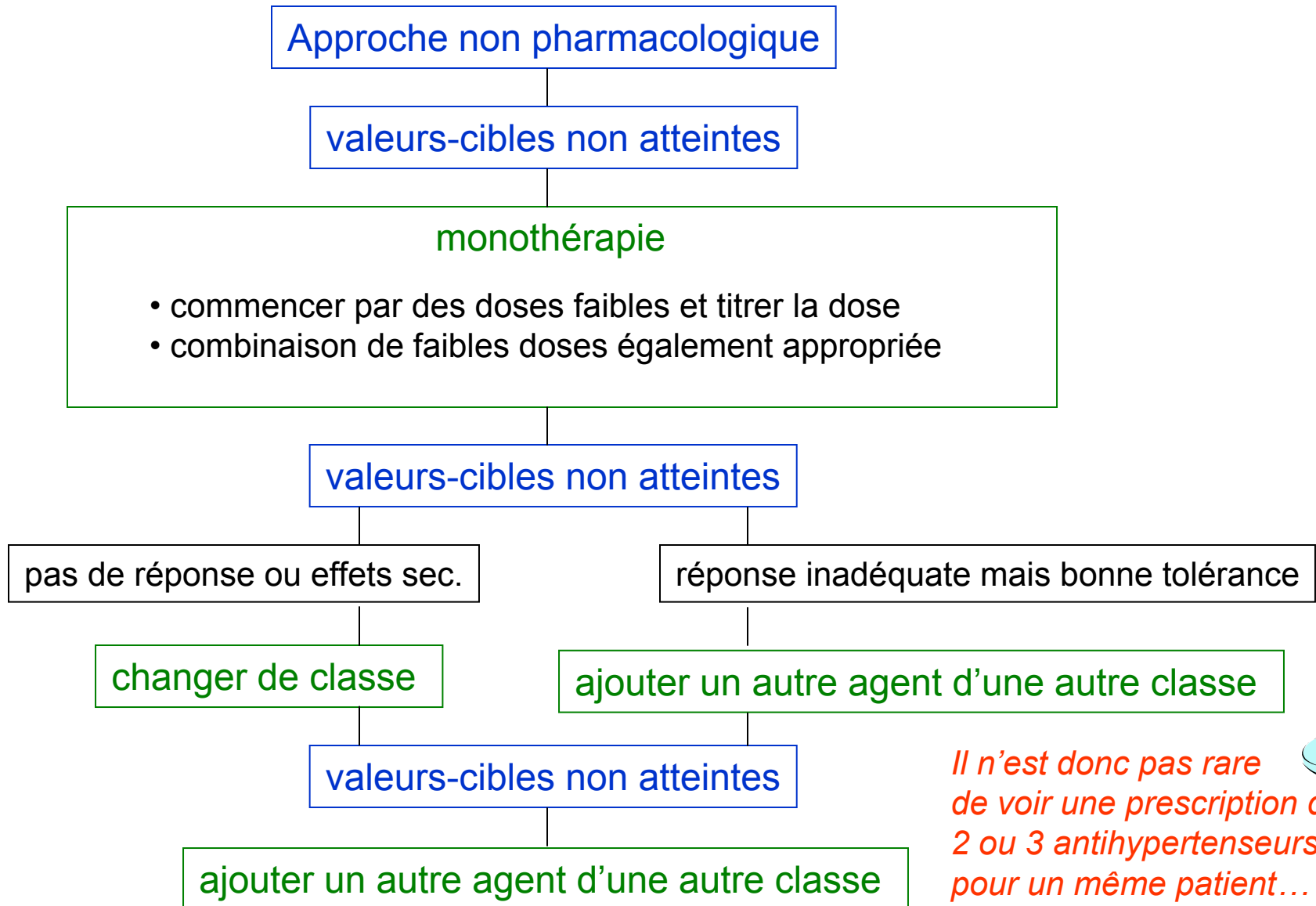
Traitement médicamenteux de l'HTA: quand ?

critères de décision d'entreprendre un traitement médicamenteux.

RISQUE



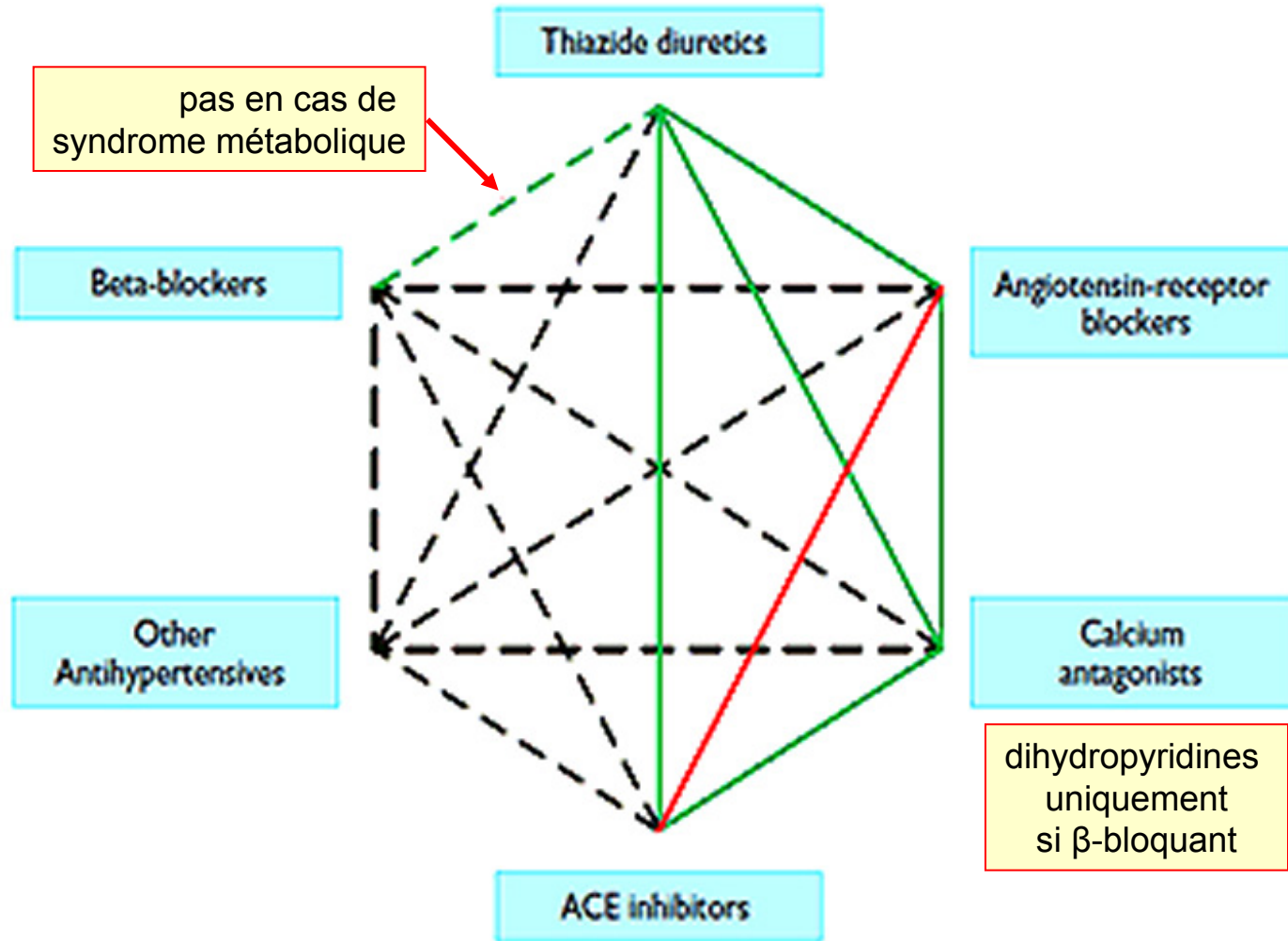
Traitement médicamenteux de l'HTA: comment ?



Il n'est donc pas rare de voir une prescription de 2 ou 3 antihypertenseurs pour un même patient...



Combinaisons d'antihypertenseurs: une première vue



- preferred combinations
- - - useful combination (with some limitations)
- - - possible but less well tested
- not recommended

*European Society of Cardiology
Guidelines 2013*

Traitement médicamenteux de l'HTA: quel médicament pour quel patient ?

Insuffisance cardiaque ?



- IECA
- Diurétique
- spironolactone
- β -bloquant

Efficacité clinique +++
(effets cardioprotecteurs)



- α -bloquant
- antagonistes calciques

Effets inotropes neg.

Infarctus ?



- β -bloquant
- IECA

↘ Effet vasoconstr. coron.
Efficacité clinique +++



- antagonistes calciques hydroypyridine Douleur angineuse

Traitement médicamenteux de l'HTA: quel médicament pour quel patient ?

Diabète ? ➔ privilégier la prévention des complications



- IECA effet néphroprotecteur



- β -bloquant masquent les symptômes de l'hypoglycémie



- diurétiques réduction de la tolérance au glucose

Insuffisance rénale ? ➔ Mode d'action indépendant de la fct rénale



- IECA, sartans réduction pression glomérulaire
- diurétique de l'anse



- diurétiques thiazidiques inefficaces si IR
- diurétiques d'épargne K

Traitement médicamenteux de l'HTA: quel médicament pour quel patient ?

Bronchospasme, asthme, bronchite chronique → éviter la bronchoconstriction et la toux



- antagonistes calciques



- β -bloquant
- IECA

bronchoconstriction
toux

Goutte ? → éviter la précipitation d'acide urique



- β -bloquant
- IECA



- diurétiques (thiazidiques)

uricosurie

Traitement médicamenteux de l'HTA: quel médicament pour quel patient ?

Insuffisance rénale ?  Mode d'action indépendant de la fct rénale



- IECA, sartans
- diltiazem
- diurétique de l'anse
- α -bloquants

réduction pression glomérulaire



- diurétiques thiazidiques
- diurétiques d'épargne K

inefficaces si IR

Traitement médicamenteux de l'HTA: quel médicament pour quel patient ?

grossesse ?  pas d'effet néfaste sur le fœtus



- methyldopa
- hydralazine + β -bloquant
- labetalol



- IECA et sartans
- diurétiques

Traitement nécessaire si TAD > 90 mm Hg pour éviter des complications

- maternelles (éclampsie)
- fœtales (retard de croissance, insuffisance de perfusion)

Aspirine à faible dose pour rétablir la balance prostacycline/thromboxane
MgSO₄ pour arrêter les convulsions

Traitement médicamenteux de l'HTA: quelles indications de choix pour chaque médicament ?

indic.	contre-indic.
<p data-bbox="98 405 359 451">diurétiques</p> <ul data-bbox="112 501 913 715" style="list-style-type: none">• premier choix sauf contre-indication• plus de 60 ans, noirs (rénine basse)• hypertension systolique isolée• insuffisance cardiaque	<ul data-bbox="1373 501 1731 658" style="list-style-type: none">• goutte• grossesse• (dyslipidémie)
<p data-bbox="98 786 372 832">β-bloquants</p> <ul data-bbox="112 872 1257 1143" style="list-style-type: none">• premier choix sauf contre-indication• infarctus, angor, tachyarythmies• migraine• diabète (effet favorable mais attention signes hypoglycémie)	<ul data-bbox="1373 872 1930 1086" style="list-style-type: none">• asthme, BPCO• bloc auriculo-ventricul.• grossesse• (dyslipidémie)

Traitement médicamenteux de l'HTA: quelles indications de choix pour chaque médicament ?

indic.	contre-indic.
IECA <ul style="list-style-type: none">• diabète• néphropathie protéinurique• insuffisance cardiaque• après infarctus avec insuffisance cardiaque	<ul style="list-style-type: none">• sténose artère rénale <div style="border: 1px solid red; padding: 5px; margin: 5px 0;">Africains moins sensibles ↗ doses et ↘ le sel</div>
sartans <ul style="list-style-type: none">• intolérance aux IECA	<ul style="list-style-type: none">• sténose artère rénale <div style="border: 1px solid red; padding: 5px; margin: 5px 0;">Africains moins sensibles ↗ doses et ↘ le sel</div>
antagonistes calciques : en alternative <ul style="list-style-type: none">• angor (non dihydropyridine car tachycardie)• personnes âgées• hypertension systolique isolée• bronchospasmes	<ul style="list-style-type: none">• bloc auriculo-ventricul.• dysfct ventricul.• insuf. card.

Traitement médicamenteux de l'HTA: prise en charge des effets indésirables

Hypokaliémie ? (diurétiques)

- régime riche en K (complément PO si nécessaire)
- association avec IECA ou β -bloquant

Hypotension ? (diurétiques associés aux IECA, β -bloquant)

- réduire la dose de diurétique ou de β -bloquant
- surveiller régulièrement la tension

Céphalées ? (antagonistes calciques)

- effet disparaissant après quelques jours de traitement
- formes à libération prolongée



Quel(s) antihypertenseur(s) pour quel patient? une autre vue ...

Condition	Drug
Asymptomatic organ damage	
Left ventricular hypertrophy	ACE inhibitor / Sartan Ca ⁺⁺ antagonist
Atherosclerosis	Ca ⁺⁺ antagonist
Microalbuminuria	ACE inhibitor / Sartan
Renal dysfunction	ACE inhibitor / Sartan

ESC Guidelines 2013



Quel(s) antihypertenseur(s) pour quel patient? une autre vue

Condition	Drug
Clinical cardiovascular event	
Previous Stroke	any agent lowering BP
Previous myocardial infarction	β -blocker, ACE, sartan
Angina pectoris	β -blocker, Ca ⁺⁺ antagonist
Heart failure	Diuretics, β -blocker, ACE inhibitor, spironolactone
Renal insufficiency	ACE inhibitors, Sartan



Quel(s) antihypertenseur(s) pour quel patient? une autre vue

Condition	Drug
Other clinically meaningful event	
Metabolic syndrome	ACE inhibitor, sartan, Ca ⁺⁺ antagonist
Diabetes mellitus	ACE inhibitor, sartan
Pregnancy	Methyl-DOPA, β -blocker, Ca ⁺⁺ antagonist
African/Afro-american	Diuretics, Ca ⁺⁺ antagonist (if ACE, titrate !)

ESC Guidelines 2013

Table 15 Drugs to be preferred in specific conditions

Condition	Drug
Asymptomatic organ damage	
LVH	ACE inhibitor, calcium antagonist, ARB
Asymptomatic atherosclerosis	Calcium antagonist, ACE inhibitor
Microalbuminuria	ACE inhibitor, ARB
Renal dysfunction	ACE inhibitor, ARB
Clinical CV event	
Previous stroke	Any agent effectively lowering BP
Previous myocardial infarction	BB, ACE inhibitor, ARB
Angina pectoris	BB, calcium antagonist
Heart failure	Diuretic, BB, ACE inhibitor, ARB, mineralocorticoid receptor antagonists
Aortic aneurysm	BB
Atrial fibrillation, prevention	Consider ARB, ACE inhibitor, BB or mineralocorticoid receptor antagonist
Atrial fibrillation, ventricular rate control	BB, non-dihydropyridine calcium antagonist
ESRD/proteinuria	ACE inhibitor, ARB
Peripheral artery disease	ACE inhibitor, calcium antagonist
Other	
ISH (elderly)	Diuretic, calcium antagonist
Metabolic syndrome	ACE inhibitor, ARB, calcium antagonist
Diabetes mellitus	ACE inhibitor, ARB
Pregnancy	Methyldopa, BB, calcium antagonist
Blacks	Diuretic, calcium antagonist

ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blocker; BB = beta-blocker; BP = blood pressure; CV = cardiovascular; ESRD = end-stage renal disease; ISH = isolated systolic hypertension; LVH = left ventricular hypertrophy.

Table 14 Compelling and possible contra-indications to the use of antihypertensive drugs

Drug	Compelling	Possible
Diuretics (thiazides)	Gout	Metabolic syndrome Glucose intolerance Pregnancy Hypercalcaemia Hypokalaemia
Beta-blockers	Asthma A–V block (grade 2 or 3)	Metabolic syndrome Glucose intolerance Athletes and physically active patients Chronic obstructive pulmonary disease (except for vasodilator beta-blockers)
Calcium antagonists (dihydropyridines)		Tachyarrhythmia Heart failure
Calcium antagonists (verapamil, diltiazem)	A–V block (grade 2 or 3, trifascicular block) Severe LV dysfunction Heart failure	
ACE inhibitors	Pregnancy Angioneurotic oedema Hyperkalaemia Bilateral renal artery stenosis	Women with child bearing potential
Angiotensin receptor blockers	Pregnancy Hyperkalaemia Bilateral renal artery stenosis	Women with child bearing potential
Mineralocorticoid receptor antagonists	Acute or severe renal failure (eGFR <30 mL/min) Hyperkalaemia	

A-V = atrio-ventricular; eGFR = estimated glomerular filtration rate; LV = left ventricular.

HTA du sujet âgé

Tendance à sous-traiter :

- Pour éviter le risque de chute
- Par crainte d'un manque d'efficacité / mortalité
- Par crainte d'effets indésirables
- Par crainte du risque d'interactions chez des patients polymédiqués

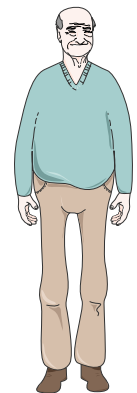
Cibles au mieux <14/9 (si le traitement est bien toléré) sinon <15/9 reste acceptable.

Même chez les patients > 80 ans, un traitement antihypertenseur permet une prévention

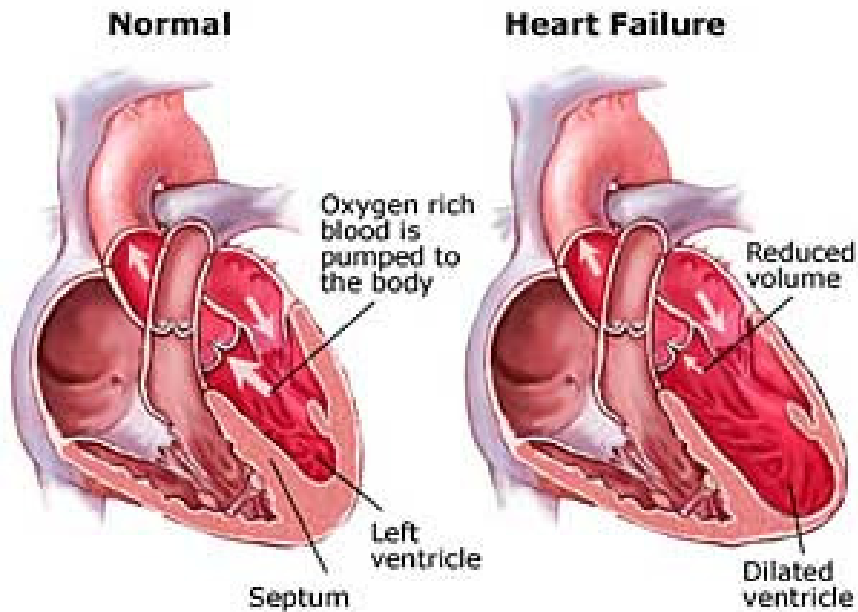
- de l'accident vasculaire cérébral (AVC),
- de la maladie coronaire,
- de l'insuffisance cardiaque
- et réduction de la mortalité CV et de la mortalité toutes causes confondues.
- (Diminution de la démence d'origine vasculaire)

Mais: Attention au risque d'hypotension orthostatique

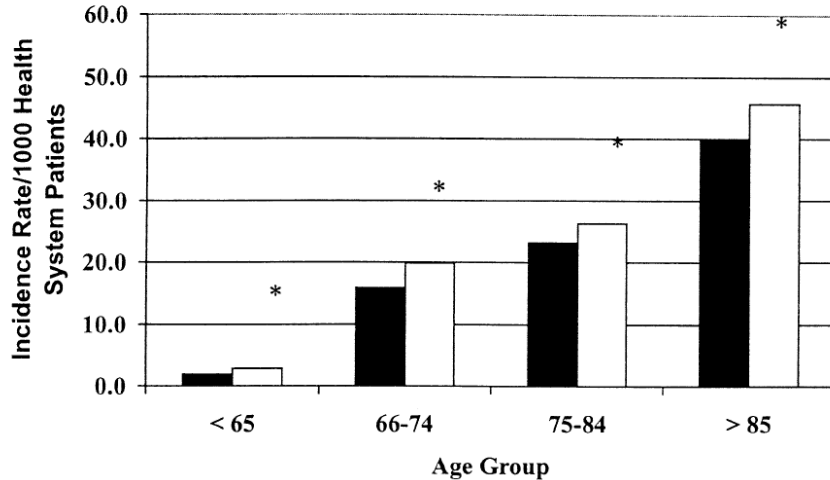
→ mesure de la tension debout



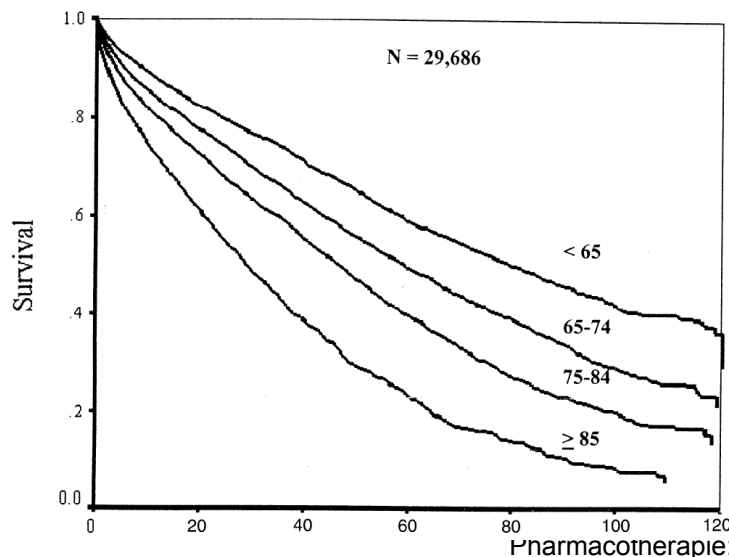
Insuffisance cardiaque



Insuffisance cardiaque: épidémiologie et facteurs de risque



- âge
- sexe (masculin)
- race (africains)
- tabac
- obésité
- maladies coronaires
- diabète
- hyperlipidémie
- hypertension

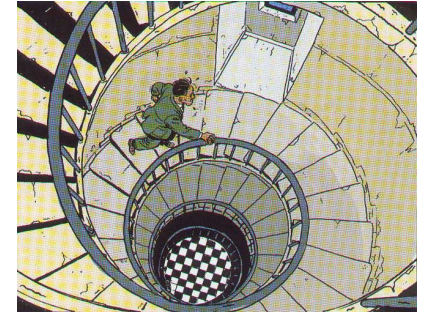


Insuffisance cardiaque : signes cliniques

Signe principal : dyspnée

dyspnée d'effort

S'évalue par le nb de marches que l'on peut gravir



orthopnée (étouffement en position couchée)

S'évalue par le nb d'oreillers nécessaires pour dormir



dyspnée paroxystique (étouffement par œdème pulmonaire)

Autres signes: altération de l'état général, toux , ...

Insuffisance cardiaque: approche générale

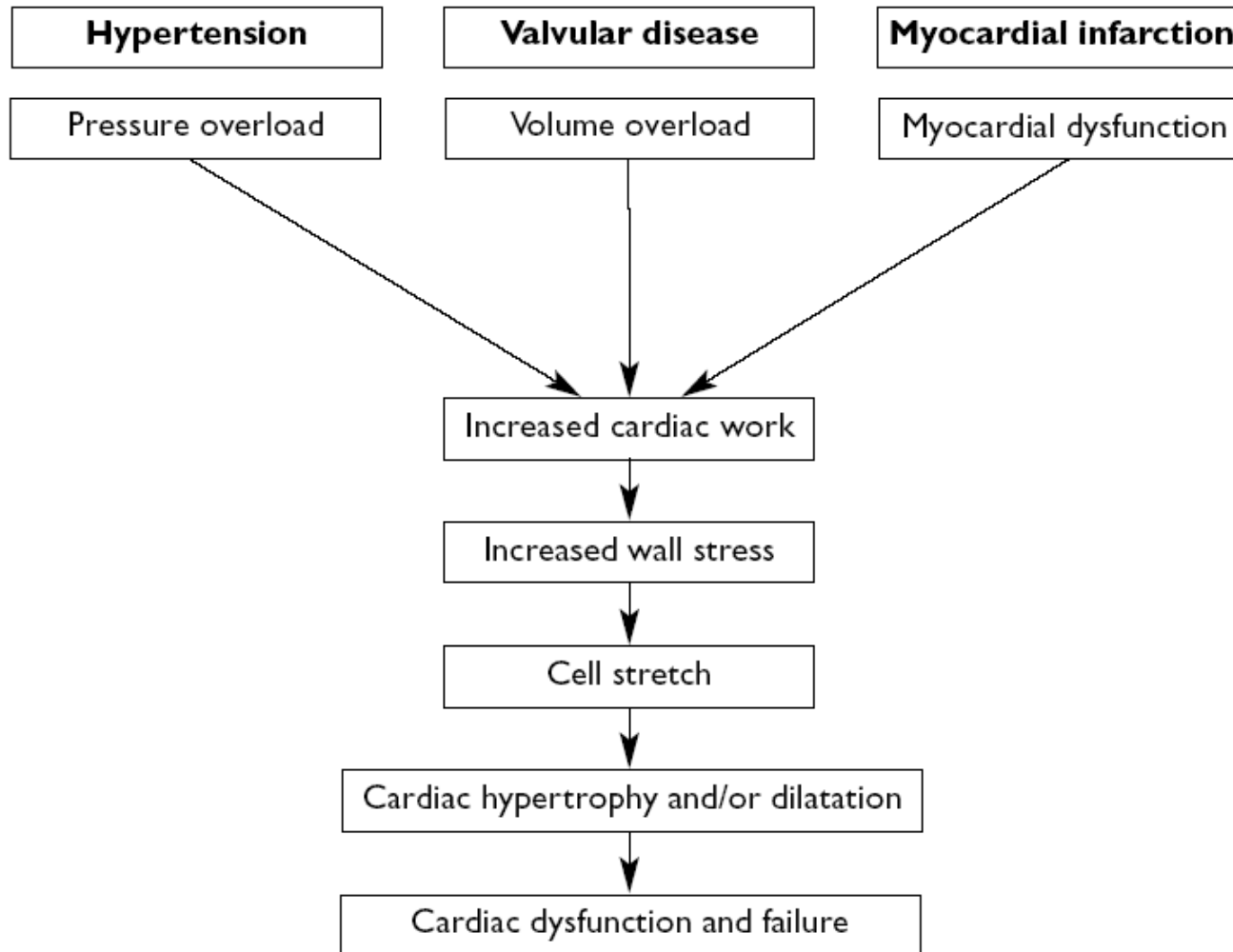
- déterminer l'étiologie et les facteurs précipitants
 - \searrow contractilité (insuff. systol.), \searrow remplissage (insuff. diastol.)
 - non compliance, thérapie inadéquate, ischémie cardiaque, arythmies, HTA non contrôlée
- traiter les pathologies sous-jacentes
 - anémie, hypertyroïdisme
 - pathologies vasculaires
- considérer la prise de médicaments aggravants l'insuffisance cardiaque
 - médic. à effet inotrope nég. (antiarythmiques, β -bloquants, ...)
 - cardiotoxiques (anthracyclines)
 - médic. favorisant la rétention hydro-sodée (AINS, corticoïdes, androgènes, oestrogènes, sels sodiques de médic.)
- approche non pharmacologique
 - réduire l'activité physique en phase aiguë, activité physique faible en phase stable
 - réduire l'apport de liquide (2L/jour)
 - réduire l'apport de sodium (de 3-6 g à 1.5-2 g/j)

Insuffisance cardiaque: classes de patients

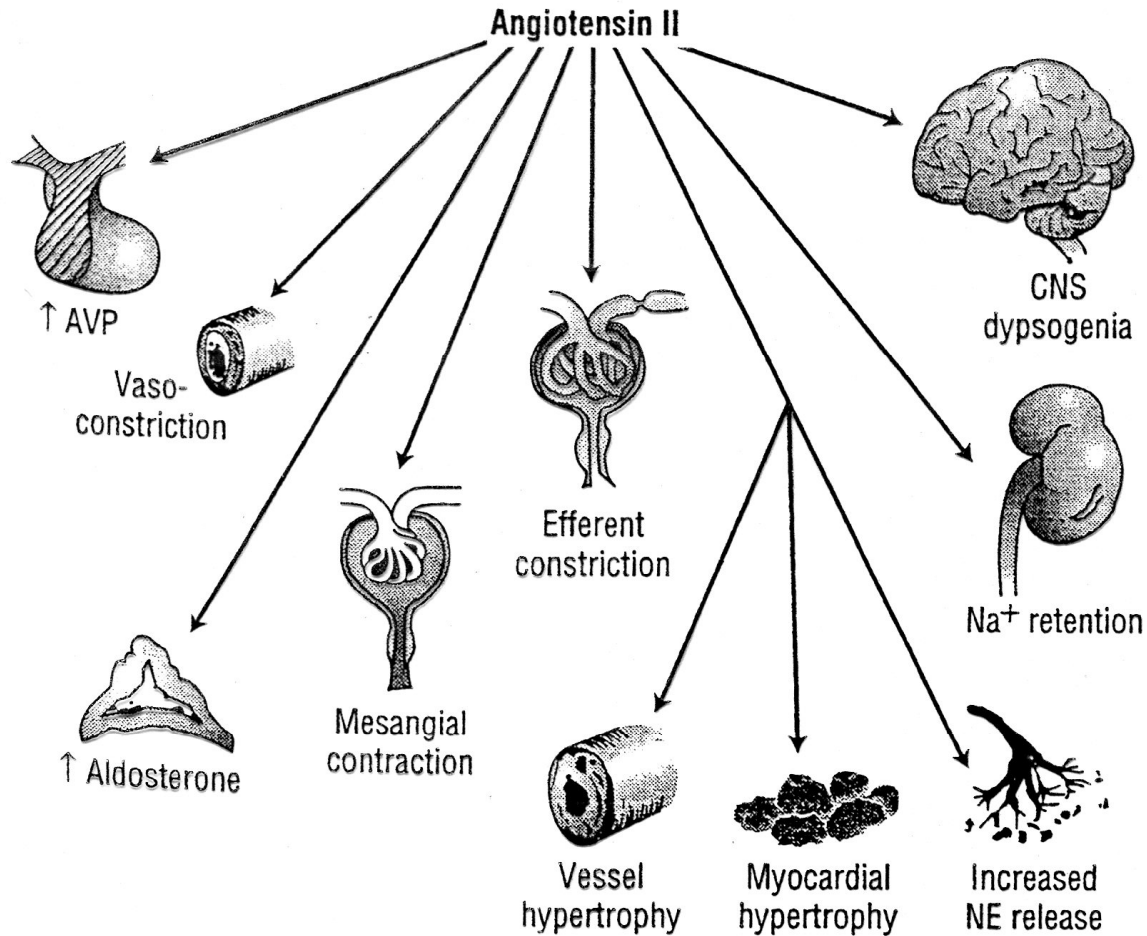
- **classe I** Patient avec pathologie cardiaque ne limitant pas l'activité physique, pas de symptômes liés à une activité physique ordinaire
- **classe II** Patient avec pathologie cardiaque limitant légèrement l'activité physique, activité physique ordinaire causant fatigue, dyspnée, angor, palpitations
- **classe III** Patient avec pathologie cardiaque limitant fortement l'activité physique, pas de symptômes au repos
- **classe IV** Patient avec pathologie cardiaque rendant impossible l'activité physique, symptômes même au repos

New York Heart Association

Insuffisance cardiaque : physiopathologie

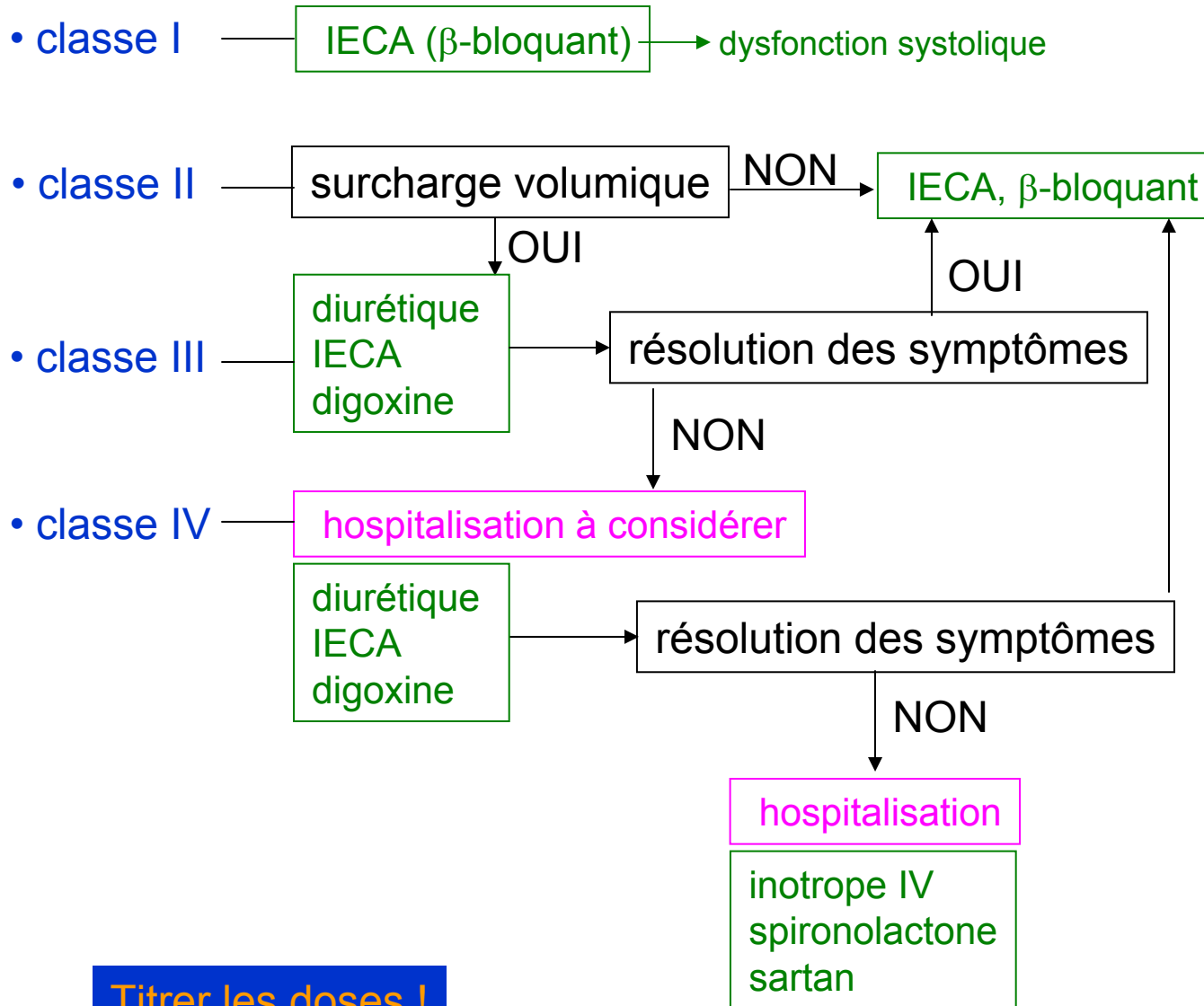


Insuffisance cardiaque : l'angiotensine en ligne de mire



Biologic effects of angiotensin II.
AVP = arginine vasopressin, NE = norepinephrine.

Insuffisance cardiaque: algorithme de traitement



Titrer les doses !

Insuffisance cardiaque: algorithme de traitement

A tout moment et pour tout patient:

surcharge volumique

diurétiques agressifs (thiazide + anse)
restrictions de l'apport hydro-sodé

hypertension persistante

sartan
amlodipine, hydralazine

angor concomitant

dérivés nitrés
amlodipine, hydralazine

Traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque : prise en charge des effets indésirables

digitaliques ? (toxicité exacerbée par l'hypokaliémie)

- extrasystoles: arrêter le traitement, électrocardiogramme, choc électrique (après 1-2 t_{1/2})
- troubles digestifs: peuvent être le premier signe de surdosage
contrôler les concentrations plasmatiques

dérivés nitrés ?

- maux de tête: instauration progressive du traitement, antidouleur si nécessaire
arrêt du traitement si persistance

Risques associées à des interactions médicamenteuses

- IECA + diurétique : boire suffisamment pour éviter la déshydratation
et l'insuff. rénale aiguë
- risque d'hypokaliémie à surveiller (diurétiques !) surtout si prise de digitaliques
Attention aux automédications hypokaliémantes (laxatifs) !!

Angor

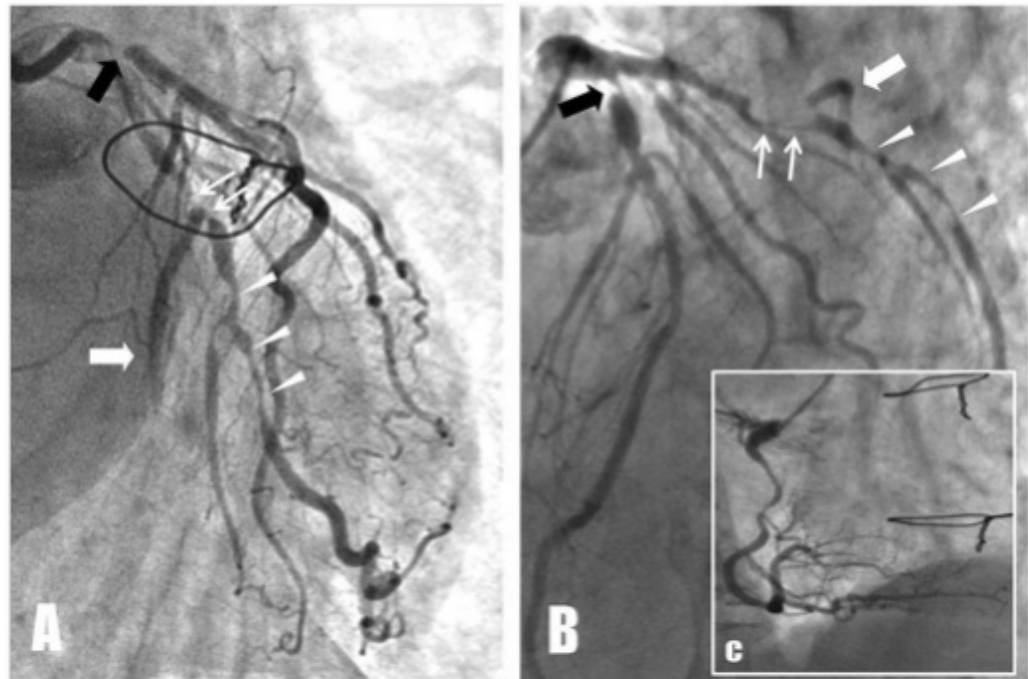
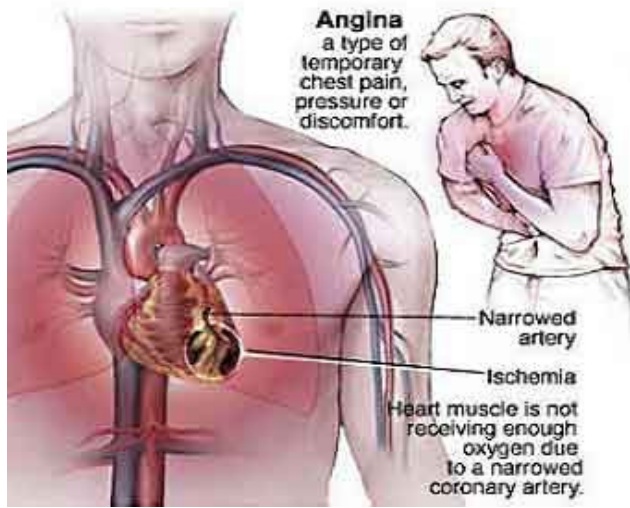


Figure 4. Coronary angiogram in Case 2. (A, B) Left coronary artery: an intense stenotic lesion traverses the mid LCX to the proximal posterolateral (PL) branch (thin white arrows) crossing the PD (thick white arrow). The posterior descending (PD) artery had TIMI 1 flow. A diffuse lesion in the further distal PL (arrowheads) had TIMI 2 flow. The left anterior descending (LAD) artery also had a critical stenosis at its take-off (thick black arrow). (C) A diffuse lesion in the right coronary artery. Panel A, right anterior oblique caudal view; Panel B, left anterior oblique cranial view; and Panel C, right anterior oblique view).

79-year-old man with unstable angina pectoris.
Coronary angiography shows severe multivessel stenosis
J. Invas. Cardiol. 2013; 25:48-54

Angor : signes cliniques et facteurs de risque

- **douleur** Apparition brutale à l'effort
Localisation thoracique rétrosternale
Irraditation dans le bras gauche
Type constrictif, intense, angoissante, imposant l'arrêt de l'effort
Ne dépasse pas 15 minutes en cas d'angor stable

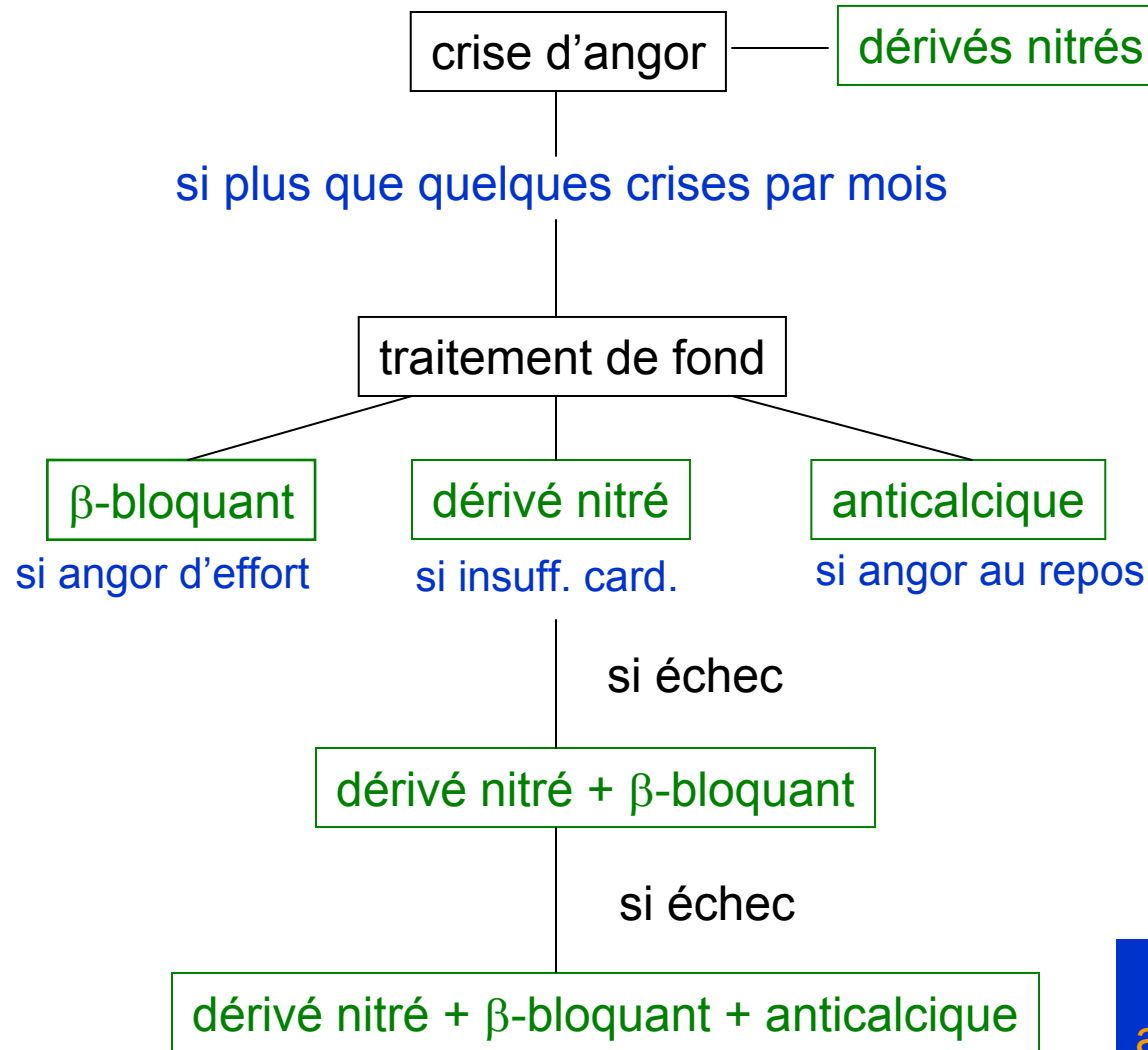
- **facteurs de risque** Tabac
Hypertension artérielle
Hypercholestérolémie
Surcharge pondérale

Angor : classes de patients

- **classe I** Crises apparaissant lors d'un effort important et prolongé
- **classe II** Crises apparaissant lors d'un effort peu intense (marche rapide, temps froid, stress, postprandial)
- **classe III** Crises apparaissant à la marche ou à la montée d'un escalier
- **classe IV** Crises apparaissant lors de toute activité physique ordinaire ou même au repos

Canadian cardiovascular society

Angor : algorithme de traitement



+
antiagrégant plaquettaire
en prophylaxie

Conseils relatifs à la prise de dérivés nitrés

voie sublinguale

- Laisser fondre sous la langue
avaler si effet adéquat obtenu
répéter toutes les 5 minutes si effet insuffisant (max 3 doses)
hospitalisation si effet insuffisant
- Conserver sous blister,
vérifier la date de péremption (efficacité rapidement perdue ...)

voie transdermique

- Surface propre, sèche, non pileuse
- Attention au type de patch: réservoir: ne pas couper
matrice: peut être coupé
- Ménager des fenêtres d'exposition (8-12 heures)
pour limiter la tachyphylaxie