

1. Angor

1.1. Définition

Angor = angine de poitrine = insuffisance coronaire

- Caractérisé par une ischémie myocardique
- Symptômes :
 - Douleur brutale rétro sternale, irradiant dans le membre supérieur gauche
 - Déclenchement à l'effort (Angor Stable) ou spontané (Instable)

Peut évoluer de deux manières :

- Evolution chronique : angor stable
- Evolution aiguë : complications dont l'infarctus du myocarde et arythmies
- Evolution fatale sans traitement et suivi

- La douleur est déclenchée à cause de la survenue d'ischémie myocardique
- L'alimentation du myocarde en O₂ se fait grâce aux artères coronaires
- L'ischémie est due à un déséquilibre entre les apports et les besoins en O₂
- Ce déséquilibre est dû à une augmentation de la demande en O₂ et/ou une diminution des apports

1.2. Causes

- Principalement dû à une altération athéromateuse de la paroi vasculaire
- Très rarement à un rétrécissement de type spasme dans une artère coronaire morphologiquement saine
- Plus fréquemment à un spasme coronaire dans une portion de vaisseau présentant des lésions athéromateuses.

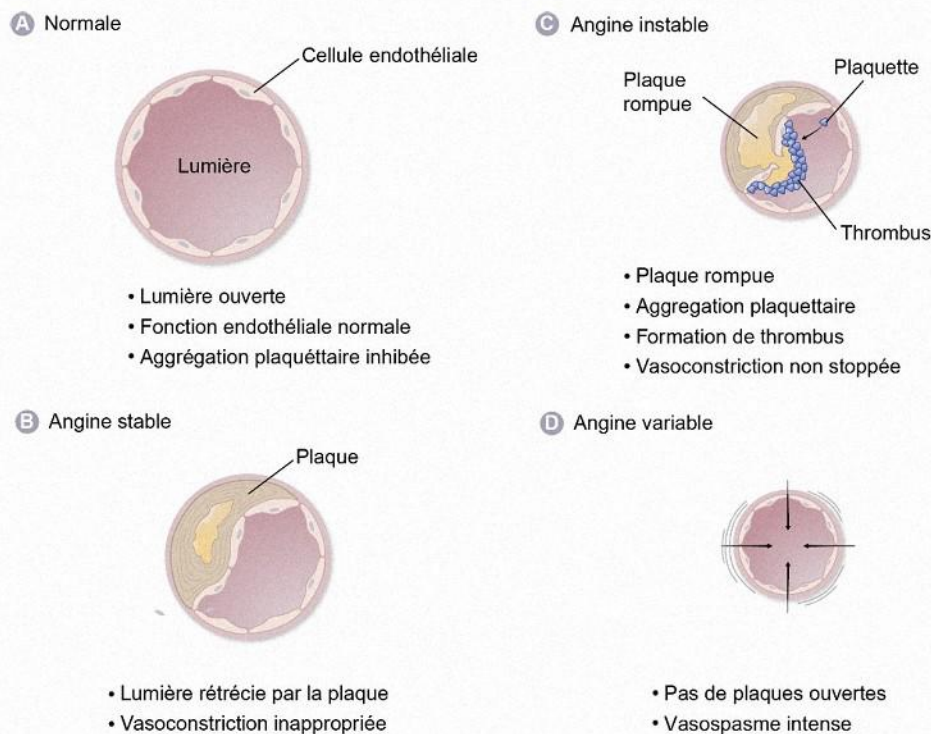


Figure 1 Causes de la crise d'ischémie myocardique

1.3. Traitements :

Le but du traitement est de

- Augmenter l'apport du myocarde en O₂
- Diminuer les besoins du myocarde en O₂
- Le traitement se fait sur deux points
 - Traitement des crises
 - Prévention des récives

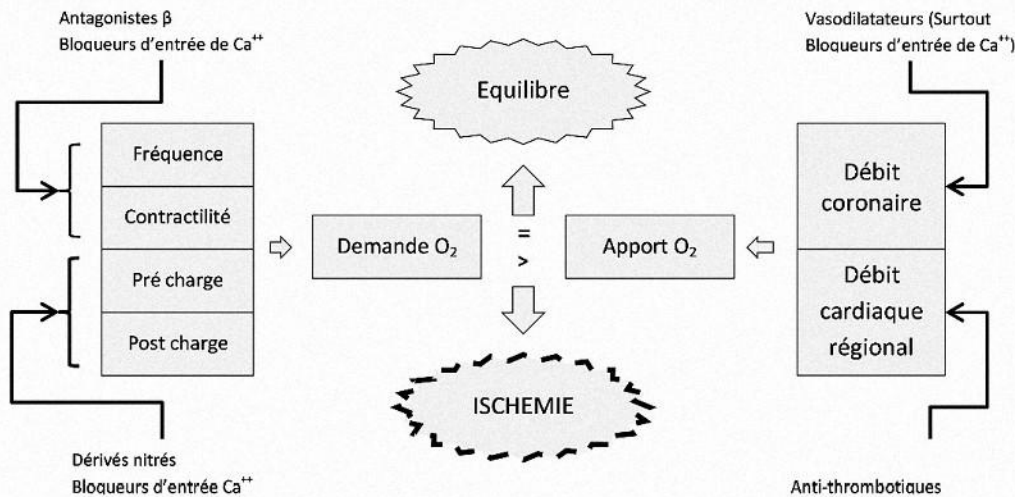


Figure 2 Bases du traitement de l'angor

1.3.1. Dérivés nitrés

Composés ayant en commun au moins une fonction azotée labile

- Agissent par un mécanisme complexe :
- Métabolisés sur place avec libération de NO₂ intracellulaire
- Le NO₂ est converti en NO qui active la guanylate cyclase qui produit à son tour du GMP_c
- Le GMP_c est responsable de la relaxation musculaire probablement par la déphosphorylation de chaînes légères de myosine et par diminution du Ca⁺⁺

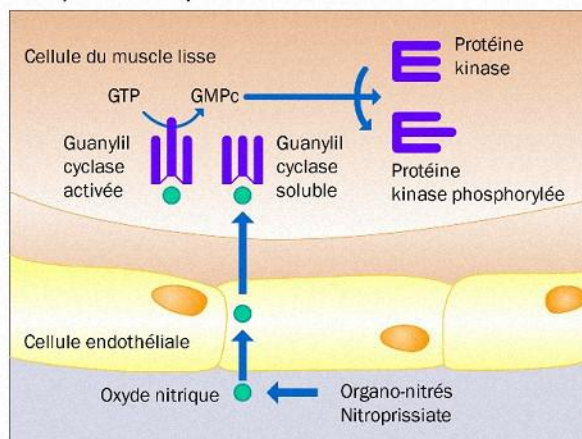


Figure 3 Mécanisme d'action des dérivés nitrés

Pharmacocinétique

Très mauvaise biodisponibilité par voie orale

Administrés par voie sublinguale ou transdermique

Le métabolisme fait intervenir du glutathion

On distingue :

- **Les nitrates à courte durée d'action** : Le trinitrate de glycéryle (tablettes sublinguales ou spray) agit pendant environ 30 minutes.
- **Les nitrates à longue durée d'action** : Dinitrate d'isosorbide / mononitrate d'isosorbide
 - Plus stables
 - Actifs pendant plusieurs heures

Effets indésirables

- Céphalées.
- Une hypotension et un évanouissement (constituent des effets indésirables plus graves).
- Une tachycardie réflexe est fréquemment observée
- Des doses élevées et prolongées peuvent provoquer une méthémoglobinémie

Phénomène de tolérance:

- Observé lors de l'exposition prolongée (patches transdermiques)
- Réversible à l'arrêt du traitement avec une période de « repos »
- Mécanisme non élucidé

1.3.2. Molsidomine

- Apparenté des dérivés nitrés (propriétés pharmacologiques voisines)
- Utilisé par voie orale ou sublinguale
- Pas de phénomène de tolérance
- Ne convient pas au traitement d'urgence de la crise mais peut être prescrite dans le traitement et la prophylaxie de l'angor d'effort stable

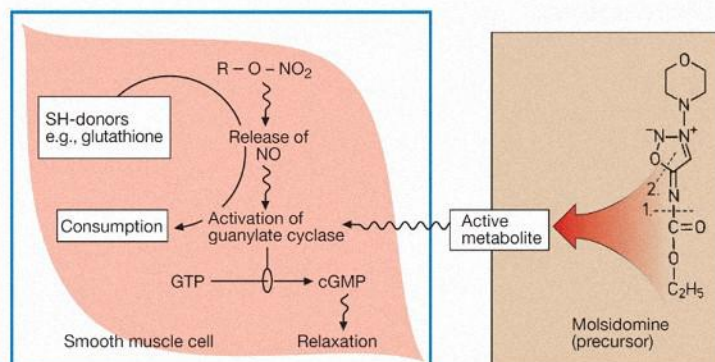


Figure 4 Mécanisme d'action de la molsidomine

Pharmacocinétique

- Absorption intestinale très rapide et très bonne (voie orale et sublinguale)
- Important effet de premier passage hépatique
- Transformée en métabolites actifs de demi-vie plus longue
- Entièrement excrétée par voie urinaire

1.3.3. Bêta bloquants

Réduisent efficacement la fréquence et la sévérité des crises d'angor

Inefficaces, voire dangereux dans l'angor **spastique**

L'action des β bloquants est conditionnée par

- La cardiosélectivité (β_1) : Acébutolol, Aténolol
- Activité sympathomimétique intrinsèque Acébutolol, Carteolol
- Le caractère Hydrophile : Esmolol Nadolol

Mécanisme d'action

L'action antiangineuse est la conséquence de :

- Un effet inotrope négatif
- Un effet chronotrope négatif
- Un effet dromotrope négatif
- Un effet bathmotrope négatif
- Diminution du débit cardiaque
- Diminution de la pression artérielle
- Entraînent une diminution des besoins en O₂
- N'ont aucune action sur l'augmentation des apports en O₂
- Peuvent s'opposer à la dilatation des coronaires (pour les non sélectifs)

1.3.4. Antagonistes calciques

- Largement utilisés dans le traitement de l'angine de poitrine.
- Ils présentent moins d'effets indésirables graves que les bêta-bloquants

Mécanisme d'action

- Bloquent les canaux calciques voltage dépendants de type L dans le muscle artériel lisse
- Provoquent une relaxation et une vasodilatation
- Les canaux calciques présents dans le myocarde et les tissus conducteurs du cœur sont également affectés → effet inotrope négatif
- Les dihydropyridines (ex. nifédipine, amlodipine) ont une activité relativement faible sur le cœur
- Induisent une tachycardie réflexe abolie par les antagonistes actifs sur le cœur (Diltiazem, Vérapamil)

- Le Diltiazem présente une activité intermédiaire entre la nifédipine et le vérapamil

1.3.5. Activateurs des canaux potassiques (Nicorandil):

Ouverture des canaux potassiques → sortie du potassium →

- Augmentation de la polarisation cellulaire lorsque la cellule est déjà à l'état polarisé,
- Accélération de la repolarisation à la suite d'une dépolarisation
- Réduction de la durée du potentiel d'action → Entrée du calcium réduite
- La diminution de l'entrée de calcium entraîne à son tour la relaxation des muscles lisses

Pharmacocinétique :

- Très bonne absorption orale
- Ne subit pas ou très peu l'effet de premier passage hépatique.
- Le métabolisme hépatique produit des composés inactifs
- Elimination est essentiellement urinaire

Indications :

- Diagnostic
- Préventif

Effets indésirables

- Entraîne une vasodilatation excessive donnant des céphalées, vertiges, accélération cardiaque transitoire

Contre indications et interactions :

- Association contre indiquée : Sildénafil (potentialisation de l'effet)
- Association avec d'autres médicaments relativement sûrs sauf vasodilatateurs

1.3.6. Amiodarone

Indications:

- Diagnostic
- Préventif

Effets indésirables

- Entraîne une vasodilatation excessive donnant des céphalées, vertiges, accélération cardiaque transitoire

Contre indications et interactions

- Association contre indiquée : Sildénafil (potentialisation de l'effet)
- Association avec d'autres médicaments relativement sûre sauf vasodilatateurs

1.3.7. Les antiagrégants plaquettaires et antithrombotiques

- Leur but est de diminuer le risque de survenue de thrombus
- Ils sont prescrits à titre préventif

1.3.8. Acide acétylsalicylique

- Très efficace en prévention des accidents ischémique de l'angor stable.
- Action due à son activité antiagrégante plaquettaire
- Agit par inhibition de la synthèse du thromboxane par la voie de la cyclooxygénase.
- Diminue la mortalité chez les patients en angor instable en réduisant les infarctus du myocarde

1.3.9. Antagonistes sélectifs des récepteurs de l'ADP : Clopidogrel, Ticlopidine

- Utilisés en cas de contre-indication de l'AAS.
- Agissent en inhibant la liaison ADP dépendante du fibrinogène à la membrane plaquettaire.
- Le clopidogrel est une prodrogue qui nécessite la métabolisation en un agent actif.

1.3.10. L'Héparine

- Préconisée dans le traitement prophylactique de l'angor instable. Elle réduit les récives ischémiques et le risque d'infarctus.

1.3.11. Les anti GP II_B/III_A

- Utilisées en cas d'Angor instable en association avec l'AAS ou l'héparine, sous stricte surveillance.
- Bloquent le récepteur du fibrinogène sur la membrane plaquettaire empêchant la formation du complexe GPII_B/III_A

1.4. Stratégie thérapeutique

- La différence des mécanismes d'action est une opportunité thérapeutique
- L'association permet de diminuer les doses et donc de réduire les effets indésirables
- Ce n'est pas toujours possible en pratique clinique

1.4.1. Dérivés nitrés + β -bloquants

- Association très efficace pour l'angor d'effort stable
- Les effets secondaires des dérivés nitrés sont « neutralisés » par les β -bloquants (tachycardie réflexe et effet inotrope positif habituellement dûs aux dérivés nitrés).
- Les dérivés nitrés luttent contre l'augmentation de la résistance des artères coronaires due aux β -bloquants.

1.4.2. Anticalciques + β -bloquants :

- L'adjonction d'un anticalcique peut s'avère précieuse, surtout s'il existe une composante spastique.
- β -bloquant + Vérapamil ou diltiazem = Risque de bradycardie excessif, de bloc atrioventriculaire ou d'insuffisance cardiaque.

1.4.3. Anticalciques + Dérivés nitrés :

- Association plus efficace dans l'angor spastique que l'utilisation isolée.
- Dérivés nitrés ↘ pré-charge + Anticalciques ↘ Post-charge = ↘ Demande en O₂
- Risque de vasodilatation excessive

1.4.4. Anticalciques + β-bloquants + Dérivés nitrés :

- Préconisée dans un angor d'effort mal contrôlé par une bithérapie
- Augmentation de l'incidence des effets secondaires

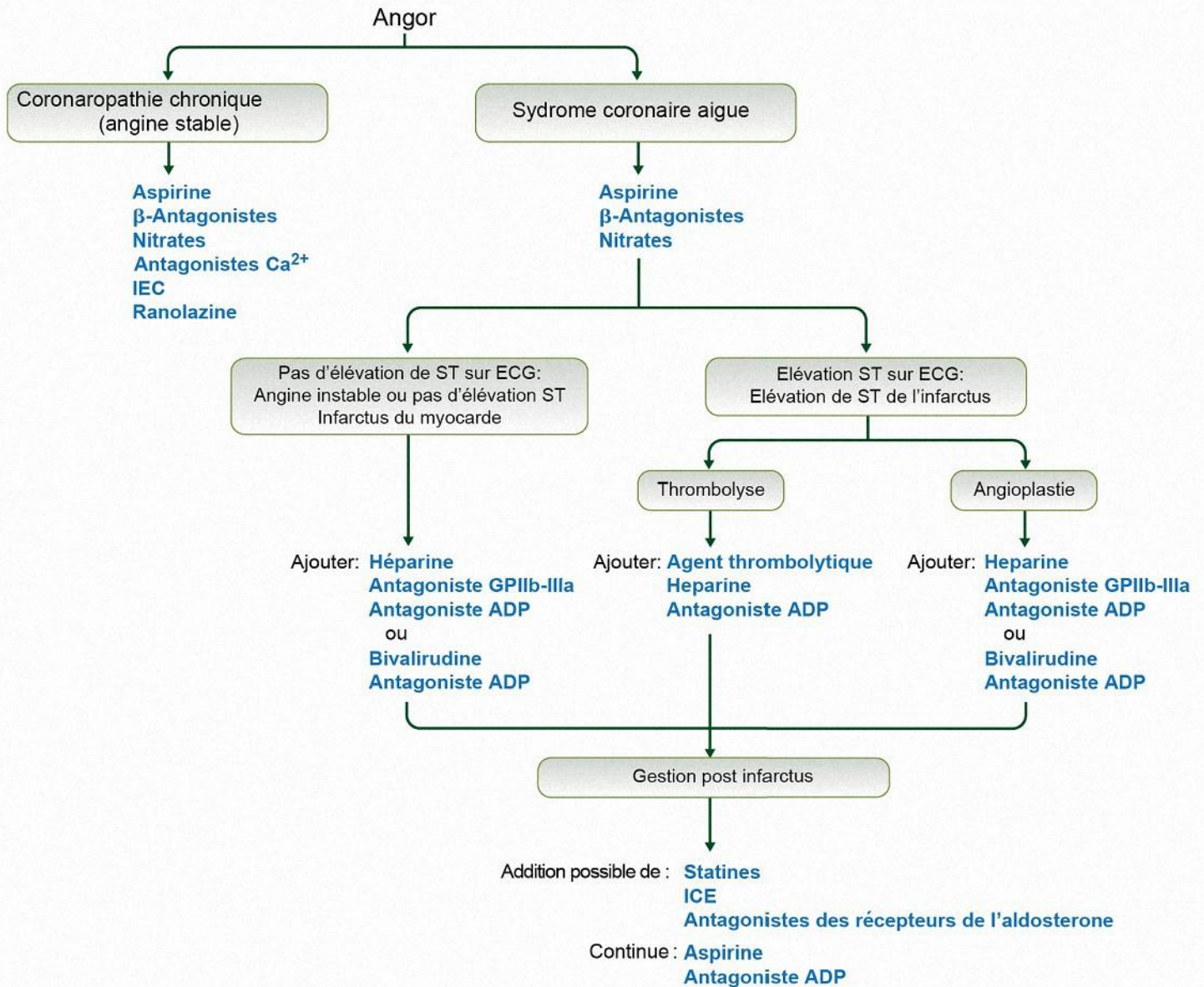


Figure 5 Diagramme décisionnel pour le choix des thérapies pour l'angor

2. Insuffisance cardiaque chronique

- Incapacité du cœur à adapter son débit aux besoins de l'organisme
- Maladie évolutive qui va en s'aggravant
- Mortalité approchant les 50% sur 5 années
- Fréquence qui augmente avec l'âge

2.1. Physiopathologie

- Le cœur assure sa fonction de circulation sanguine en dépendant de deux paramètres essentiels :
 - Le remplissage initial des ventricules : La précharge
 - La résistance à la propulsion du sang à partir du cœur : La post charge
- Une bonne fonction cardiaque associe un remplissage optimal (et non maximal) et des résistances faibles
- Tout déséquilibre dans ces deux paramètres entraîne une sollicitation cardiaque supplémentaire qui corrige les défauts de remplissage et pompent le sang malgré les résistances
- Cette sollicitation supplémentaire le « fatigue » sur le long terme

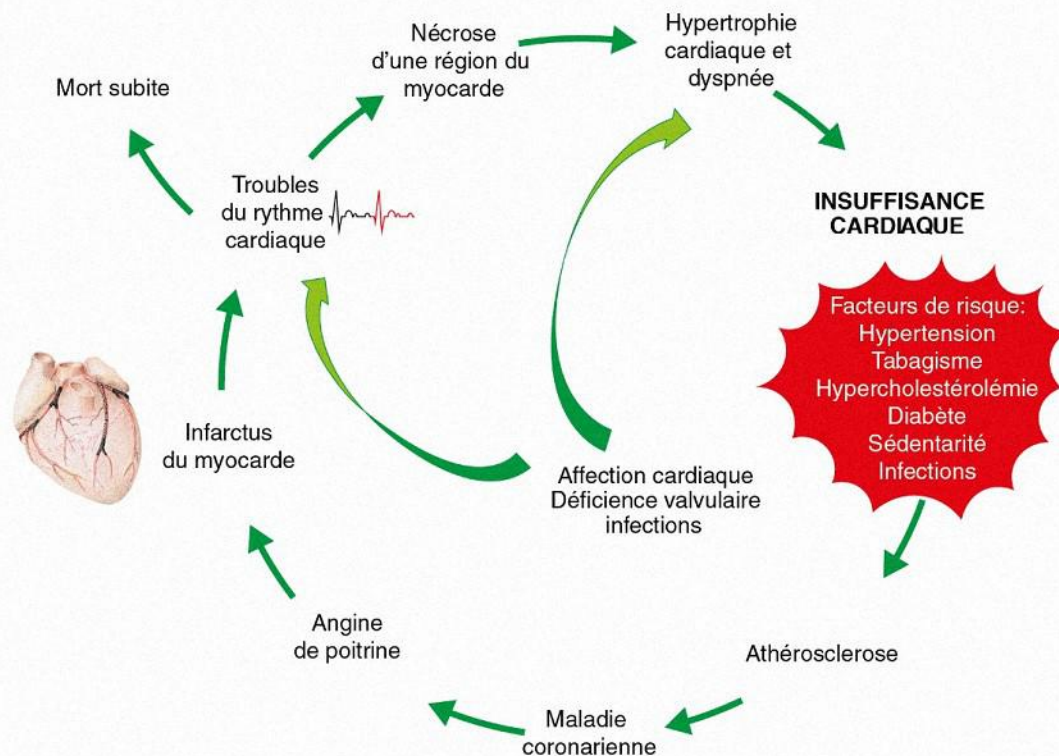


Figure 6 Cercle de survenue et d'auto amplification de l'insuffisance cardiaque

Causes de l'insuffisance circulatoire en absence de dysfonction cardiaque	
Cause	Mécanisme
Remplissage cardiaque anormal	Hypovolémie (Hémorragie) Tamponnade cardiaque (compression par du liquide péricardique)
Rythme cardiaque anormal	Bradycardie: \searrow fréquence \rightarrow \searrow débit Tachycardie: \nearrow fréquence \rightarrow \searrow durée de remplissage diastolique
Circulation périphérique anormale	Crise hypertensive : \nearrow résistances périphériques \rightarrow \nearrow résistance à l'action du VG \rightarrow \searrow volume d'éjection Choc circulatoire: \searrow résistances périphériques \rightarrow \searrow pression artérielle moyenne \rightarrow hypoperfusion des organes

Phase de compensation :

- Dilatation cardiaque à cause de l'excédent de volume résiduel post systolique : loi de Starling
- Augmentation de la taille du muscle cardiaque en réponse à un effort supplémentaire à la systole (muscultation)
- Augmentation des catécholamines en réponse à une baisse de tension à cause de la chute du débit cardiaque : effet chronotrope et inotrope positif
- Les organes prélèvent d'avantage d'oxygène à cause du faible débit sanguin

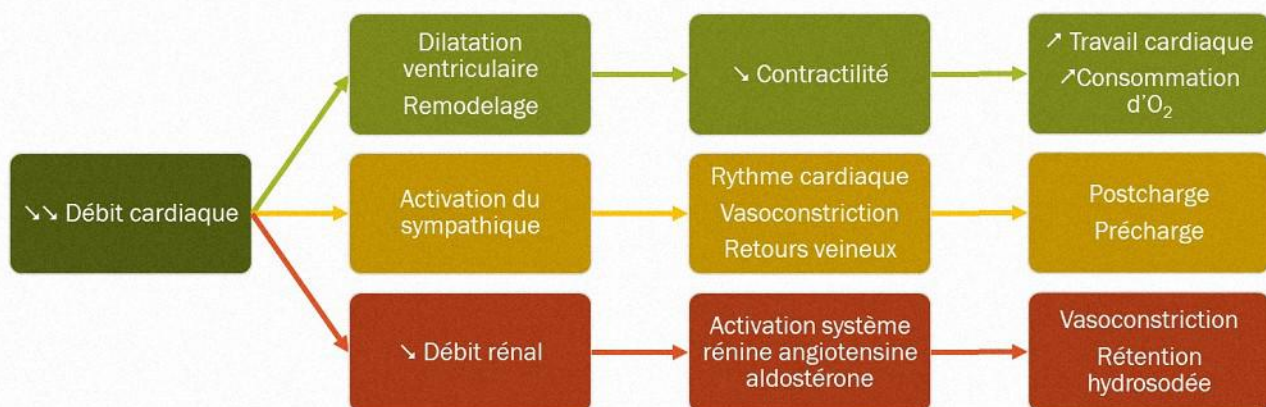


Figure 7 Mécanismes de compensation de l'insuffisance cardiaque

Phase de décompensation :

- Malgré l'adaptation, le cœur n'arrive plus à assurer un débit suffisant
- La taille du cœur devient handicapante à cause de la perte d'efficacité contractile
- La surstimulation sympathique entraîne une augmentation des résistances périphériques par vasoconstriction

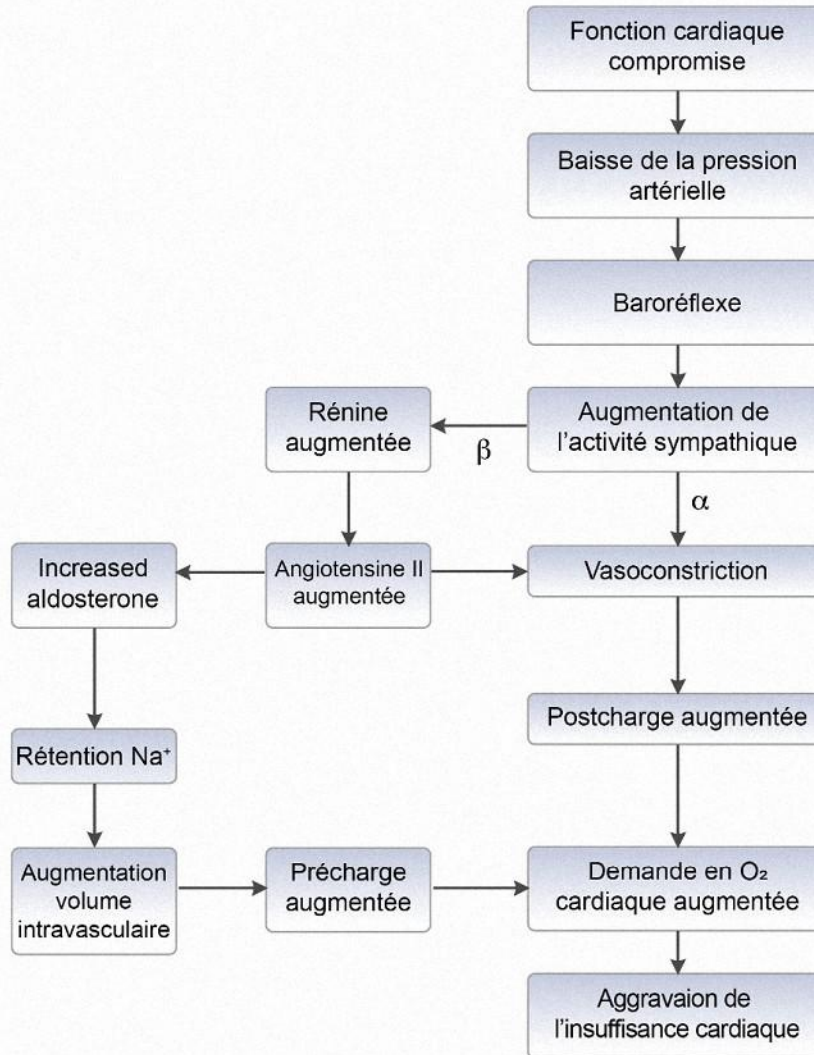


Figure 8 Cycle d'aggravation de l'insuffisance cardiaque

2.2. Classification de l'insuffisance cardiaque

2.2.1. Selon la survenue

Insuffisance aiguë

- Apparition brutale et récente
- Peut présenter :
 - OAP
 - Hypertension
 - Choc cardiogénique

- Possible décompensation d'une IC chronique
- Elle constitue une urgence clinique

Insuffisance chronique

- Evolution lente masquée par les mécanismes d'adaptation
- Auto aggravation (cercle vicieux)
- Les symptômes apparaissent à la décompensation :
 - Crépitants pulmonaires (Œdème des poumons)
 - Œdèmes des jambes
 - Troubles du rythme
 - Cyanose

2.2.2. Classification selon symptômes

Classification NYHA *

Stade I	Pas de symptômes avec les activités physiques régulières
Stade II	Limitation légère de l'effort avec dyspnée (escalier, pente)
Stade III	Limitation marquée de l'effort, dyspnée au moindre effort
Stade IV	Incapacité sévère, dyspnée au repos, effort pénible

* *New York Heart Association, 1994*

2.2.3. Classification selon côté touché

Insuffisance gauche

Incapacité du ventricule gauche à assurer un débit systémique suffisant pour couvrir les besoins métaboliques et fonctionnels de l'organisme

- Dyspnée d'effort
- Symptômes respiratoires (toux, essoufflement)
- Tachycardie
- Oligurie diurne, polyurie nocturne

Insuffisance droite

Incapacité du ventricule droit à éjecter le sang veineux de la circulation systémique dans la circulation pulmonaire

- Symptômes digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, gaz)
- Oligurie diurne, polyurie nocturne
- Cyanose
- Gonflement des jugulaires
- Léger ictère
- Œdèmes (membres inférieurs, hépatomégalie)

Insuffisance combinée

Présente une symptomatologie mixte des cotés gauche et droit

2.3. Démarche de diagnostic

Confirmation du diagnostic d'une insuffisance cardiaque	
Test	Paramètres
Biochimie	Créatinine sérique et urée (fonction rénale) Analyse d'urine (idem) Comptage sanguin (anémie) Thyroïde (thyrotoxicose) BNP* et NT pro BNP pour voir la nécessité d'une échocardiographie Glycémie à jeun (diabète)
ECG 12 pistes	ECG normal + BNP / NT pro BNP bas = IC gauche systolique exclue ECG anormal = nécessite échocardiographie
Radiographie	Recherche d'un élargissement cardiaque, consolidation des poumons (exsudat)
Echocardiographie	Elément diagnostique clé de l'IC ainsi que des possibles causes

2.4. Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique

- Jusqu'aux années 80, les traitements étaient principalement symptomatiques :
 - Diurétiques
 - Digoxine
- La compréhension avancée de la physiopathologie a abouti à des traitements ciblés :
 - IEC
 - β bloquants
 - ARA II
 - ARM
 - Veinodilatateurs
 - Inotropes

La présence de comorbidité nécessite des traitements adaptés :

- Hyperthyroïdie
- Anémie
- Fibrillation atriale
- Valvulopathies

La conservation de la fraction d'éjection peut être une indication de traitements essentiellement symptomatiques

2.4.1. Principes du traitement

Précharge	Post charge	Contractilité
<ul style="list-style-type: none"> • Vasodilatateurs • Diurétiques 	<ul style="list-style-type: none"> • Vasodilatateurs • Inactivateurs du système rénine angiotensine • β bloquants 	<ul style="list-style-type: none"> • Inotropes • Cardiotoniques

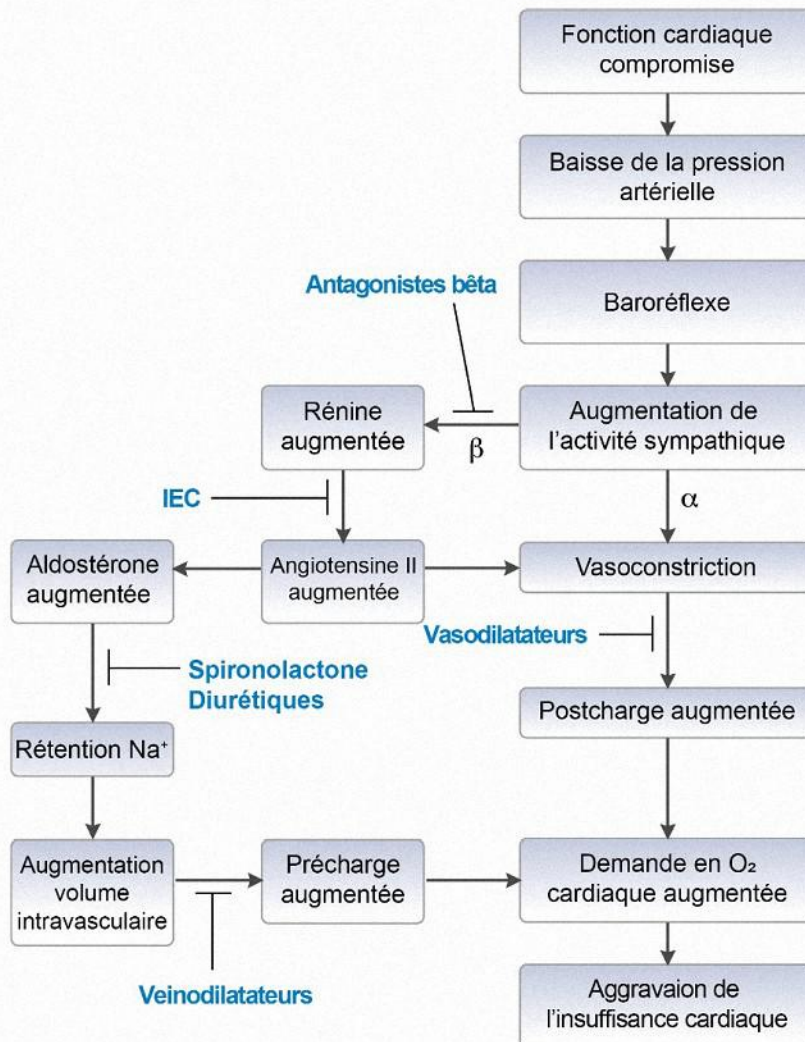


Figure 9 Principales cibles des traitements de l'insuffisance cardiaque

2.4.2. Classes thérapeutiques :

2.4.2.1. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

L'enzyme de conversion :

- Produit de l'angiotensine, puissant vasoconstricteur
- Dégrade la bradykinine, vasodilatateur
- Les IEC ont un double impact direct, ainsi que des effets indirects non liés à ces deux molécules

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion			
Molécule	Dose (mg)	Posologie	T _{1/2} (h)
Captopril	Départ: 6,25 Cible: 50	3 × / Jour	8
Enalapril	Départ: 2,5 Cible: 10-20	2 × / Jour	11
Ramipril	Départ: 2,5 Cible: 10	1 ou 2 × / Jour	13 - 17
Autres			
<ul style="list-style-type: none"> • Fosinopril • Lisinopril • Perindopril • Quinapril • Trandolapril 			

Ils réduisent le travail cardiaque :

- En réduisant la résistance périphérique
- Diminuant la rétention sodée par l'intermédiaire de l'action sur l'aldostérone
- Réduisent les effets de remodelage dus aux actions de l'angiotensine et l'aldostérone sur le cœur

Effets :

- Réduction de la post charge
- Réduction de la pression artérielle
- Augmentation du VES
- Augmentation du débit cardiaque
- Réduction de la pression de remplissage

2.4.2.2. Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA II)

Bloquent directement les effets de l'angiotensine (action isolée par rapport aux IEC)

Les effets physiologiques bloqués sont :

- Vasoconstriction
- Rétention hydrosodée (stimulation de l'aldostérone)
- Croissance cellulaire cardiaque

Entraînent une augmentation des taux de rénine, angiotensine I et II, une réduction de l'aldostérone

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II			
Molécule	Dose (mg)	Posologie	T ½ (h)
Losartan	Départ: 12,5 Cible: jusqu'à 150	1 × / Jour	6 - 9
Valsartan	Départ: 40 Cible: 160	2 × / Jour	9
Autres			
• Candesartan			

2.4.2.3. Bêta bloquants

- Initialement contre indiqués en cas d'insuffisance cardiaque non contrôlée
- Réduisent la précharge et la post charge par leurs effets vasculaires
- Les effets cardiaques sont compensés par l'action réductrice de la pré et post charge ventriculaires

Bêta bloquants			
Molécule	Dose (mg)	Posologie	T ½ (h)
Carvedilol	Départ: 3,125 Cible: 25 à 50	2 × / Jour	6 - 10
Bisoprolol	Départ: 1,25 Cible: 10	1 × / Jour	10 - 12
Autres			
• Nebivolol			

2.4.2.4. Diurétiques

- Utilisés dans l'IC pour réduire les œdèmes
- Agissent en réduisant la rétention hydrosodée
- Dans l'IC modérée on préférera les diurétiques de l'anse ou les diurétiques thiazidiques
- Le choix se fera en fonction de la sévérité des symptômes et la diurèse requise

Diurétiques		
Molécule et classe	Début et durée d'action	
Thiazidiques	Oral	
Bendroflumethiazide	Début 1-2h Durée 12-18	
Metolazone	Début 1-2h Durée 12 -24h	
De l'anse	Oral	Parentéral
Furosémide	Début: 0,5 - 1h Durée: 4-6h	Début: 5min Durée: 2h
Bumétanide	Début: 0,5 - 1h Durée: 4-6h	Début: 10min Durée: < 8h

2.4.2.5. Antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes

S'opposent essentiellement à l'action de l'aldostérone qui consiste en :

- Rétention hydrosodée
- Activation sympathique
- Inhibition parasymphatique
- Entraînent un blocage direct de l'action du système rénine angiotensine aldostérone

Antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes	
Molécule	Début et durée d'action (oral)
Spirolactone	Début 7h Durée 24h
Eplerenone	Etat stationnaire au bout de 2 jours

2.4.2.6. Vasodilatateurs

- La dihydralazine et l'hydralazine ont un tropisme artériel et sont utilisées de manière limitée dans l'insuffisance cardiaque
- Les dérivés nitrés (DN) ont montré une plus grande efficacité de par leur tropisme veineux
- Les DN ont une action artérielle à forte dose

2.4.2.7. Glycosides cardiotoniques

- Représentés essentiellement par la digoxine
- Réduit la fréquence cardiaque mais peuvent entraîner une fibrillation
- Associée aux IEC en traitement d'appoint lorsque les symptômes ne sont pas corrigés par les thérapies indiquées
- Possède une action inotrope positive

2.4.2.8. Ivabradine

- Réduction de la fréquence cardiaque
- Réduction sélective du courant pace maker du cœur issu du nœud sinusal (action localisée et spécifique)
- Donne au cœur le temps de se remplir et de se vider correctement

2.4.2.9. Association Sacubitril / Valsartan

- Le Valsartan est un ARA II
- Le sacubitril est un inhibiteur de la néprilysine: endopeptidase qui dégrade les peptides natriurétiques NP (Action natriurétique indirecte)
- Le sacubitril inhibe également la sécrétion de rénine et d'aldostérone
- Action combinée sur la diurèse

2.4.3. Stratégie thérapeutique

Le traitement à plusieurs objectifs

- Ralentir l'évolution de de l'insuffisance cardiaque
- Améliorer la qualité de vie du patient
- Rompre le cercle vicieux de l'évolution de la maladie
- Réduire les hospitalisations

Prévenir la mortalité et réduire la morbidité

Le traitement repose sur plusieurs aspects :

- Traiter les causes sous-jacentes si elles existent (hypertension, thyroïde, anémie, surpoids, diabète, hypercholestérolémie, angine de poitrine...)
- Mesures hygiéno-diététiques : tabac, perte de poids, régime désodé
- Traitement médicamenteux adapté au patient et à l'évolution de sa maladie

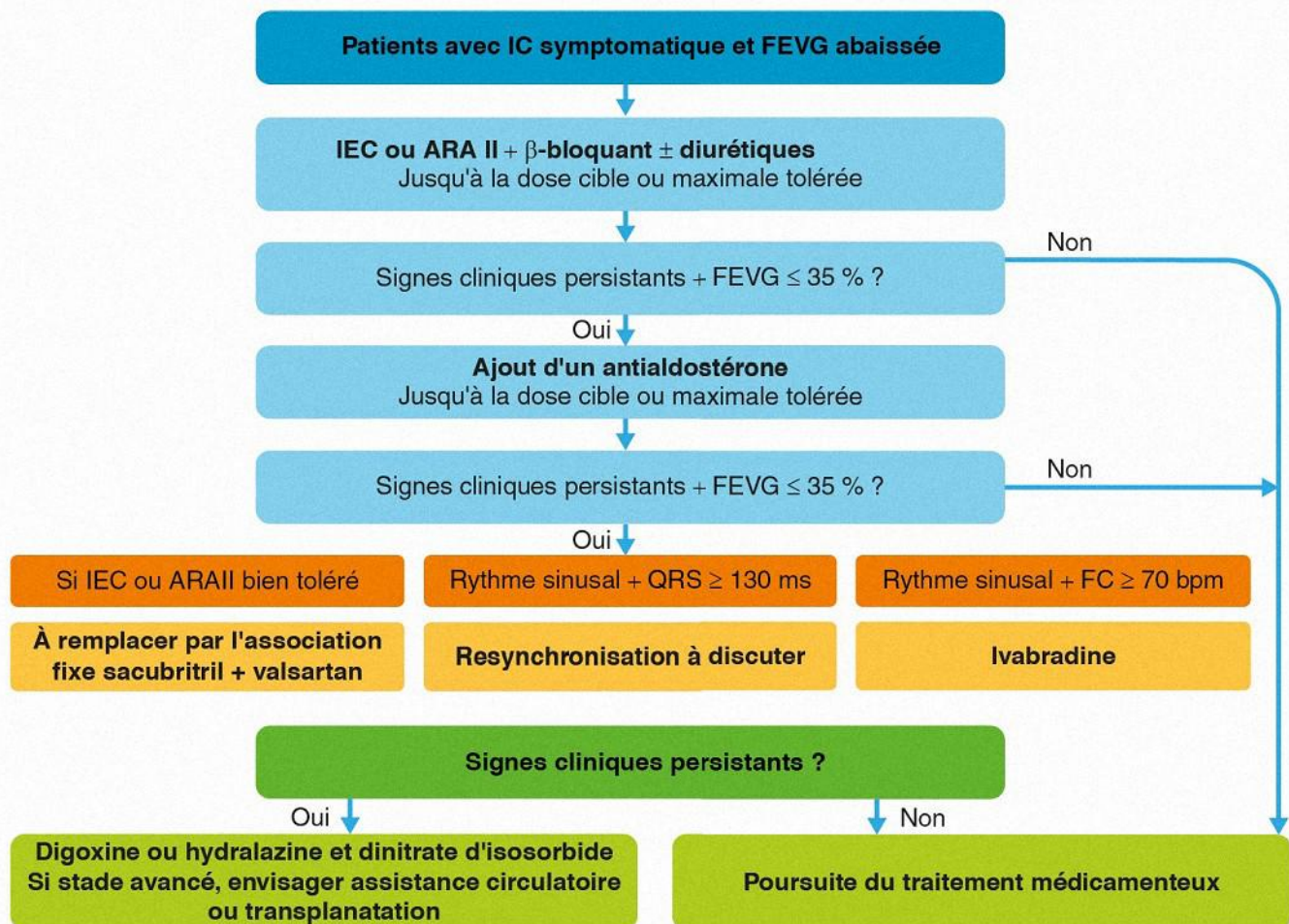


Figure 10 Approche thérapeutique du traitement de l'insuffisance cardiaque