

■ Revues générales

Médicaments qui peuvent causer ou exacerber une insuffisance cardiaque

Ce communiqué scientifique de l'*American Heart Association* a été publié en 2016.

L'insuffisance cardiaque (IC) est un syndrome fréquent, débilitant et coûteux, qui est associé à un traitement médicamenteux très compliqué, de nombreuses comorbidités, et un nombre élevé et souvent disparate de professionnels de santé. Tous ces facteurs contribuent à augmenter le risque d'exacerbation de l'insuffisance cardiaque par toxicité myocardique directe, interaction médicamenteuse ou les deux.

Ce texte a pour but de fournir une source accessible et exhaustive des médicaments susceptibles de causer ou d'exacerber une insuffisance cardiaque.



F. DELAHAYE
Service de Cardiologie,
Hôpital Louis Pradel, BRON.

■ Légendes des tableaux

Tableau I : Médicaments qui peuvent causer ou exacerber une insuffisance cardiaque.

Tableau II : Médicaments connus pour avoir une toxicité myocardique directe.

Tableau III : Définition des critères d'évaluation.

Tableau IV : Médicaments qui peuvent prolonger la durée de l'intervalle QT et induire des torsades de pointe.

Tableau V : Produits qui ont une interaction significative avec les médicaments cardiovasculaires utilisés chez les patients ayant une insuffisance cardiaque.

Tableau VI : Produits qui augmentent le risque hémorragique avec les anticoagulants du fait des effets sur les plaquettes et/ou sur les facteurs de coagulation.

Tableau VII : Produits susceptibles d'être délétères chez les patients qui ont une insuffisance cardiaque.

Revue générale

Classe thérapeutique, médicament	Association avec l'IC		Magnitude de l'induction ou de l'aggravation de l'IC	Niveau de preuve	Mécanisme(s) possible(s)	Début	Commentaires
	Toxicité myocardique directe	Exacerbation d'une dysfonction myocardique sous-jacente					
ANTALGIQUES							
Inhibiteurs non sélectifs de la cyclo-oxygénase (anti-inflammatoires non stéroïdiens) Inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase (inhibiteurs de la COX-2)		x	Majeure	B	Inhibition des prostaglandines entraînant une rétention sodée et hydrique, une augmentation des résistances vasculaires systémiques et une réponse atténuée aux diurétiques	Immédiat	
ANESTHÉSQUES							
Inhalés ou volatiles							
Desflurane, enflurane, halothane, isoflurane, sévoflurane		x	Majeure	B	Dépression myocardique, vasodilatation périphérique, atténuation de l'activité sympathique	Immédiat	Généralement pas utilisés seuls pour l'induction du fait d'une instabilité hémodynamique et d'une irritation des voies aériennes chez les patients ayant une IC
Intraveineux							
Dexmédétomidine		x	Modérée	B	Agoniste alpha2-adrénergique	Immédiat	
Étomidate		x	Modérée	B	Suppression de la fonction adrénergique		Généralement pas utilisé pour le maintien de l'anesthésie
Kétamine		x	Majeure	B	Inotrope négatif		
Propofol		x	Modérée	B	Inotrope négatif, vasodilatation		
ANTIDIABÉTIQUES							
Metformine		x	Majeure	C	Métabolisme anaérobie augmenté et acidose lactique élevée	Immédiat ou tardif (selon les fluctuations de la fonction rénale)	
Thiazolidinediones		x	Majeure	A	Possible blocage des canaux calciques	Intermédiaire	● Peut être réversible après arrêt ● Non recommandées chez les patients ayant une IC symptomatique
Saxagliptine, sitagliptine		x	Majeure	B	Inconnu	Intermédiaire ou tardif	Peut-être un effet de classe
ANTIARYTHMIQUES							
De classe I							
Flécaïnide, disopyramide		x	Majeure	B	Inotropes négatifs, effets proarythmiques	Immédiat ou intermédiaire	
De classe III							
Sotalol		x	Majeure	B	Propriétés proarythmiques, bêtablocage	Immédiat ou intermédiaire	

Tableau I: Médicaments qui peuvent causer ou exacerber une insuffisance cardiaque.

Classe thérapeutique, médicament	Association avec l'IC		Magnitude de l'induction ou de l'aggravation de l'IC	Niveau de preuve	Mécanisme(s) possible(s)	Début	Commentaires
	Toxicité myocardique directe	Exacerbation d'une dysfonction myocardique sous-jacente					
ANTIARYTHMIQUES							
Autres							
Dronédarone		x	Majeure	A	Inotrope négative	Immédiat ou intermédiaire	
ANTIHYPERTENSEURS							
Alphabloquants							
Doxazosine		x	Modérée	B	Stimulation des β1-récepteurs avec augmentation de la rénine et de l'aldostérone	Intermédiaire ou tardif	
Antagonistes calciques							
Diltiazem		x	Majeure	B	Inotropes négatifs	Immédiat ou intermédiaire	
Vérapamil		x	Majeure	B			
Nifédipine		x	Modérée	C			
Alpha-adrénergiques centraux							
Moxonidine		x	Majeure	B	Suppression sympathique possible	Intermédiaire	
Vasodilatateurs périphériques							
Minoxidil		x	Modérée	C	Inconnu	Intermédiaire	
ANTI-INFECTIEUX							
Antifongiques azolés							
Itraconazole		x	Majeure	C	Inotrope négatif	Immédiat ou intermédiaire	● Contre-indiqué pour traiter une onychomycose ● Utiliser uniquement en cas d'infection fongique menaçant la vie ● Réversible à l'arrêt
Autres antifongiques							
Amphotéricine B	x		Modérée ou majeure	C	Inconnu	Intermédiaire	Réversible à l'arrêt avec quelque amélioration de la FEVG
ANTICANCÉREUX							
Anthracyclines							
Doxorubicine, daunorubicine, épirubicine, idarubicine, mitoxantrone	x	x	Majeure	A	Prolongement du stress oxydatif causé par un métabolite alcoolique secondaire	Immédiat (rare), intermédiaire ou tardif	● Irréversible ● Le risque augmente avec l'augmentation de la dose cumulative ● Le début tardif peut survenir plus de 20 ans après la 1^{re} dose

Tableau I (suite).

Revue générale

Classe thérapeutique, médicament	Association avec l'IC		Magnitude de l'induction ou de l'aggravation de l'IC	Niveau de preuve	Mécanisme(s) possible(s)	Début	Commentaires
	Toxicité myocardique directe	Exacerbation d'une dysfonction myocardique sous-jacente					
ANTICANCÉREUX							
Agents alkylants							
Cyclophosphamide, ifosfamide	x	x	Modérée ou majeure	B	Stress oxydatif	Immédiat	● Peut être réversible ● Habituellement résolu en 3-4 semaines
Mitomycine	x	x	Modérée	C	Réduction en radical semiquinone; stress oxydatif	Intermédiaire	● Peut être réversible ● Survient habituellement après une médiane de 3 cycles à des doses > 30 mg/m²
Antimétabolites							
5-FU	x	x	Modérée ou majeure	B	Inconnu, possiblement vasospasme coronaire	Immédiat	● Peut être réversible ● Présentation possible sous forme de cardiomyopathie du Tako-Tsubo ● Résolu en quelques semaines
Capécitabine				C			
Traitements ciblés							
Bevacizumab	x	x	Modérée ou majeure	A	VEGFA	Intermédiaire	● Peut être réversible ● Associé à une hypertension significative
Imatinib	x	x	Modérée	B	AB1, PDGFR, c-Kit	Intermédiaire	● Rare ● Peut être associé à une aggravation des œdèmes
Interféron	x	x	Modérée ou majeure	C	Inconnu	Immédiat	Réversible après l'arrêt du traitement
Interleukine 2	x		Majeure	C	Dommage cytotoxique du myocarde	Immédiat	Rare
Lapatinib	x	x	Modérée ou majeure	A	ErbB2	Intermédiaire	Peut être réversible
Pertuzumab	x	x	Modérée ou majeure	C	ErbB2, cytotoxicité anticorps-dépendante	Intermédiaire	Peut être réversible
Sorafénib		x	Mineure	B	VEGFR, PDGFR	Intermédiaire	Associé à une hypertension significative
Sunitinib	x	x	Majeure	B	VEGFR, PDGFR, Flt-3, c-Kit, AMP-kinase	Intermédiaire	● Peut être réversible ● Associé à une hypertension significative
Trastuzumab	x	x	Modérée ou majeure	A	ErbB2, cytotoxicité anticorps-dépendante	ntermédiaire	Peut être réversible avec une interruption temporaire du traitement ou l'institution d'un traitement de l'IC
Taxanes							
Paclitaxel, docétaxel	x	x	Modérée	B	Potentialisation des anthracyclines	Intermédiaire	Si on peut, séparer l'administration de l'anthracycline de celle du taxane

Tableau I (suite).

Classe thérapeutique, médicament	Association avec l'IC		Magnitude de l'induction ou de l'aggravation de l'IC	Niveau de preuve	Mécanisme(s) possible(s)	Début	Commentaires
	Toxicité myocardique directe	Exacerbation d'une dysfonction myocardique sous-jacente					
Taxanes							
Autres anticancéreux							
Thalidomide		x	Mineure	C	Inconnu	Inconnu	Peut être associé à une aggravation des œdèmes mais aussi à un traitement potentiel de l'IC
Lénalidomide	x	x	Majeure	C	Myocardite d'hypersensibilité	Immédiat	Rare
MÉDICAMENTS HÉMATOLOGIQUES							
Anagrélide	x		Majeure	A	Inhibition possible du PD IV	Immédiat ou tardif	
Cilostazol		x	Majeure	A	Inhibition du PD III entraînant des arythmies	Inconnu	Contre-indiqué chez les patients ayant une IC
MÉDICAMENTS NEUROLOGIQUES ET PSYCHIATRIQUES							
Stimulants	x		Majeure (si surdosage) ou mineure	B	Activité alpha et bêta-agoniste périphérique	Inconnu	
Antiépileptiques							
Carbamazépine		x	Majeure	C	- Inotrope et chronotrope négative - Dépresseur de la repolarisation de phase 2 - Supprime l'automatisme du nœud sinusal et la conduction atrioventriculaire	Immédiat (si surdosage) ou intermédiaire	Réversible après l'arrêt
Prégabaline		x	Mineure ou modérée	C	Blocage du canal calcique de type L	Immédiat ou intermédiaire	
Antidépresseurs							
Antidépresseurs tricycliques		x	Modérée	C	Inotropes négatifs, propriétés proarythmiques	Intermédiaire ou tardif	Réversible après l'arrêt
Citalopram		x	Majeure	A	Allongement de QT dose-dépendant	Intermédiaire	- Non recommandé chez les patients ayant une IC décompensée - Ne pas dépasser 40 mg/j
Antiparkinsoniens							
Bromocriptine	x		Majeure	B	Activité excessive de la sérotonine entraînant des dégâts valvulaires	Intermédiaire ou tardif	Retiré du marché aux États-Unis mais reste en Europe
Pergolide	x		Majeure	A			
Pramipexole	x		Majeure	A	Inconnu		
Antipsychotiques							
Clozapine	x		Majeure	C	Réaction d'hypersensibilité médiée par les IgE, blocage des canaux calciques	Intermédiaire ou tardif	

Tableau I (suite).

Revue générale

Classe thérapeutique, médicament	Association avec l'IC		Magnitude de l'induction ou de l'aggravation de l'IC	Niveau de preuve	Mécanisme(s) possible(s)	Début	Commentaires
	Toxicité myocardique directe	Exacerbation d'une dysfonction myocardique sous-jacente					
Antimigraineux							
Ergotamine	x		Majeure	C	Excès d'activité de la sérotonine entraînant des dommages valvulaires	Tardif	Peut ne pas être réversible avec l'arrêt du traitement
Méthysergide	x		Majeure	C			
Suppresseurs de l'appétit	x		Majeure		Dommages valvulaires	Intermédiaire	La fenfluramine, la dexfenfluramine et la sibutramine ont été retirées du marché aux États-Unis
Médicaments des troubles bipolaires							
Lithium	x		Majeure	C	Dégénérescence myofibrillaire directe, stimulation adrénergique, interférence avec l'influx d'ions calcium	Intermédiaire ou tardif	Réversible à l'arrêt
MÉDICAMENTS OPHTALMOLOGIQUES							
Bêtabloquants topiques		x	Majeure	C	Inotropes négatifs	Immédiat ou intermédiaire	● Envisager la diminution de la dose ou l'arrêt ● Réversible à l'arrêt
Agents cholinergiques topiques		x	Mineure	C	Inconnu	Immédiat ou intermédiaire	
MÉDICAMENTS PNEUMOLOGIQUES							
Albutérol	x	x	Modérée ou majeure	B	Réponse des bêtarécepteurs diminuée avec l'augmentation de l'exposition	Intermédiaire ou tardif	● Augmentation du risque avec l'utilisation systémique ● Risque dose-réponse avec l'utilisation inhalée
Bosentan		x	Majeure	A	Inconnu	Tardif	
Époprosténol		x	Majeure	A	Inconnu	Immédiat	Contre-indiqué dans l'IC
MÉDICAMENTS RHUMATOLOGIQUES							
Inhibiteurs du TNF-alpha	x	x	Majeure	A	Médié par les cytokines	Intermédiaire	● Pour l'infliximab, éviter son utilisation chez les patients ayant une IC modérée ou sévère ● Ne pas dépasser 5 mg/kg
ANTIPALUDÉENS							
Chloroquine, hydroxychloroquine	x	x	Majeure	C	Inhibiteurs intracellulaires des enzymes lysosomales	Intermédiaire ou tardif	● En cas d'utilisation à long terme et à haute dose ● Peut être réversible ● Envisager une biopsie endomyocardique avec examen au microscope électronique
MÉDICAMENTS UROLOGIQUES							
Alphabloquants							
Doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine		x	Modérée	C	Stimulation des β1-récepteurs avec augmentation de la rénine et de l'aldostérone	Tardif	

Tableau I (suite et fin).

Anthracyclines	Doxorubicine ; daunorubicine ; épirubicine ; idarubicine ; mitoxantrone
Antifongiques	Amphotéricine B
Antipaludéens	Chloroquine ; hydroxychloroquine
Antiparkinsoniens	Bromocriptine ; pergolide
Antipsychotiques	Clozapine
Antimigraineux	Ergotamine ; méthysergide
Antimétabolites	5-FU ; Capécitabine
Agents alkylants	Cyclophosphamide ; ifosfamide ; mitomycine
Traitements ciblés	Bevacizumab ; imatinib ; interféron ; interleukine 2 ; lapatinib ; pertuzumab ; sorafénib ; sunitinib ; trastuzumab
Médicaments des troubles bipolaires	Lithium
Médicaments hématologiques	Anagrélide
Autres anticancéreux	Lénalidomide
Taxanes	Paclitaxel ; docétaxel
Stimulants	Tous les médicaments de cette classe (par exemple, amphétamine, dextroamphétamine, méthylphénidate, méthamphétamine, pseudo-éphédrine)
Inhibiteurs du TNF-alpha	Tous les médicaments de cette classe (par exemple, infliximab, étanercept, adalimumab)

Tableau II : Médicaments connus pour avoir une toxicité myocardique directe.

Magnitude de la précipitation ou de l'exacerbation de l'insuffisance cardiaque

Majeure : effets qui menacent la vie ou qui conduisent à une hospitalisation ou une consultation dans un service d'urgence.

Modérée : effets qui peuvent conduire à une consultation supplémentaire, une modification de la classe fonctionnelle de la NYHA, une modification de la fonction cardiaque ou une aggravation d'une maladie cardiovasculaire (par exemple, hypertension, dyslipidémie et syndrome métabolique), ou qui conduisent à des symptômes nécessitant une modification du traitement à long terme.

Mineure : effets qui entraînent une augmentation transitoire de l'évaluation/surveillance du patient ou des symptômes nécessitant une modification du traitement.

Niveau de preuve de la précipitation ou de l'exacerbation de l'insuffisance cardiaque

A : les données proviennent de plusieurs essais randomisés contrôlés ou de méta-analyses.

B : les données proviennent d'un seul essai contrôlé randomisé ou d'études non randomisées.

C : les données proviennent de reports de cas, d'opinions d'experts, de consensus.

Début de l'effet

Immédiat : l'effet apparaît dans la semaine après l'introduction du médicament.

Intermédiaire : l'effet apparaît dans les semaines ou mois après l'introduction du médicament.

Tardif : l'effet apparaît plus d'un an après l'introduction du médicament.

Tableau III : Définition des critères d'évaluation.

Revue générale

Catégorie de risque	Médicaments
Risque connu de torsades de pointe	Amiodarone, anagrélide, arsenic trioxide, azithromycine, bépridil, chloroquine, chlorpromazine, cilostazol, ciprofloxacine, cisapride, citalopram, clarithromycine, cocaïne, disopyramide, dofétilide, dompéridone, donépézil, dronédarone, dropéridol, érythromycine, escitalopram, flécaïnide, fluconazole, gatifloxacine, grépafloracine, halofantrine, halopéridol, ibutilide, lévofloxacine, lévomépromazine, lévométhadyl, mésoridazine, méthadone, moxifloxacine, ondansétron, oxaliplatine, papavérine, pentamidine, pimozone, probucol, procainamide, propofol, quinidine, sévoflurane, sotalol, sparfloxacine, sulpiride, terféndine, thioridazine, vandétanib
Risque possible de torsades de pointe	Alfuzosine, apomorphine, aripiprazole, arténimol + pipéraqune, asénapine, atazanavir, atomoxétine, bédacuiline, bortézomib, bosutinib, céritinib, clomipramine, clozapine, crizotinib, cyamémazine, dabrafénib, dasatinib, dégarélix, delamanide, désipramine, dexmédtomidine, dolasétron, éribuline, famotidine, felbamate fingolimod, foscarnet, gémfloxacine, granisétron, hydrocodone extended release, ilopéridone, imipramine, isradipine, lapatinib, lenvatinib, leuprolide, lithium, mifépristone, mirabegron, mirtazapine, moexipril/HCTZ, nifedipine, nilotinib, norfloxacine, nortriptyline, ofloxacine, osimertinib, olanzapine, oxytocine, palipéridone, panobinostat, pasiréotide, pazopanib, perflutren lipid microspheres, pipampérone, prométhazine, ranolazine, rilpivirine, rispéridone, roxithromycine, saquinavir, sertindole, soratfinib, sunitinib, tacrolimus, tamoxifène, télavancine, télithromycine, tizanidine, tétrabénazine, tizanidine, toltérodine, torémifène, trimipramine, tropisétron, vardénafil, vémurafénib, venlafaxine
Risque conditionnel de torsades de pointe	Amantadine, amisulpride, amitriptyline, chloral hydrate, diphenhydramine, doxépine, fluoxétine, furosémide, galantamine, hydrochlorothiazide, hydroxychloroquine, hydroxyzine, indapamide, itraconazole, ivabradine, kétoconazole, métoproloamide, métronidazole, nelfinavir, pantoprazole, paroxétine, posaconazole, quétiapine, quinine sulfate, ritonavir, sertraline, solifénacine, télaprévir, torsémide, trazodone, voriconazole, ziprasidone
Médicaments à éviter en cas de syndrome du QT long congénital	Albutérol, alfuzosine, amantadine, amiodarone, amisulpride, amitriptyline, amphétamine, anagrélide, apomorphine, arformotérol, aripiprazole, trioxyde d'arsenic, arténimol + pipéraqune, asénapine, astémizole, atazanavir, atomoxétine, azithromycine bédacuiline, bépridil, bortézomib, bosutinib, céritinib, hydrate de chloral, chloroquine, chlorpromazine, cilostazol, ciprofloxacine, cisapride, citalopram, clarithromycine, clomipramine, clozapine, cocaïne, crizotinib, cyamémazine, dabrafénib, dasatinib, dégarélix, delamanide, désipramine, dexmédtomidine, dexméthylphénidate, dextroamphétamine, diphenhydramine, disopyramide, dobutamine, dofétilide, dolasétron, dompéridone, donépézil, dopamine, doxépine, dronédarone, dropéridol éphédrine, épinéphrine, éribuline, érythromycine, escitalopram, famotidine felbamate, fenfluramine, fingolimod, flécaïnide, fluconazole, fluoxétine, ormotemol, foscarnet, furosémide, galantamine, gatifloxacine, gémfloxacine, granisétron, grépafloracine, halofantrine, halopéridol, hydrochlorothiazide, hydrocodone extended release, hydroxychloroquine, hydroxyzine, ibutilide, ilopéridone, imipramine, indapamide, isoprotérénol, isradipine, itraconazole, ivabradine, kétoconazole, lapatinib, lenvatinib, leuprolide, lévalbutérol, lévofloxacine, lévomépromazine, lisdexamfétamine, lithium, mesoridazine, métoprotérénol, méthadone, méthamphétamine, méthylphénidate, métoproloamide, métronidazole, midodrine, mifépristone, mirabegron, mirtazapine, moexipril/HCTZ, moxifloxacine, nelfinavir, nifedipine, nilotinib, norépinephrine, norfloxacine, nortriptyline, ofloxacine, olanzapine, ondansétron, osimertinib, oxaliplatine, oxytocine, palipéridone, panobinostat, pantoprazole, papavérine, paroxétine, pasiréotide, pazopanib, pentamidine, perflutren lipid microspheres, phentermine, phényléphrine, phénylpropanolamine, pimozone, pipampérone, posaconazole, probucol, procainamide, prométhazine, propofol, pseudo-éphédrine, quétiapine, quinidine, quinine sulfate, ranolazine, rilpivirine, rispéridone, ritodrine, ritonavir, roxithromycine, salmétérol, saquinavir, sertindole, sertraline, sévoflurane, sibutramine, solifénacine, sorafénib, sotalol, sparfloxacine, sulpiride, sunitinib, tacrolimus, tamoxifène, télaprévir, télavancine, télithromycine, terbutaline, terféndine, tétrabénazine, thioridazine, tizanidine, toltérodine, torémifène, trazodone, triméthoprim/sulfaméthoxazole, trimipramine, tropisétron, vandétanib, vardénafil, vémurafénib, venlafaxine, voriconazole, vorinostat, ziprasidone

Tableau IV : Médicaments qui peuvent prolonger la durée de l'intervalle QT et induire des torsades de pointe.

Produit	Digoxine	IEC/ARA 2	Bêtabloquants	Calcium-bloquants	Amiodarone	Warfarine
Millepertuis	x	x	x	x	x	x
Jus de pamplemousse		x	x	x	x	x
Ginseng						x
Aubépine	x					
Danshen						x
Actée à grappes noires		x	x		x	
Thé vert						x

Tableau V : Produits ayant une interaction significative avec les médicaments cardiovasculaires utilisés chez les patients porteurs d'une insuffisance cardiaque.

Effet antiplaquettaire	Effet anticoagulant
<i>Danshen</i>	Angélique chinoise
Ail	Agripaume
Ginkgo	Réglisse
Agripaume	
Palmier scie	
Aubépine	
Réglisse	

Tableau VI : Produits qui augmentent le risque hémorragique avec les anticoagulants du fait des effets sur les plaquettes et/ou sur les facteurs de coagulation.

Produit	Effet cardiovasculaire délétère possible
Aconit	Ralentissement de la fréquence cardiaque (effet central sur le tronc cérébral) Tachycardie ventriculaire (effet myocardique direct)
Ginseng	Hypotension (augmentation de la synthèse d'oxyde nitrique) Hypertension (utilisation chronique) Diminution de la réponse aux diurétiques (altération de l'anse de Henlé)
Gossypol	Augmentation de l'effet des diurétiques
Gynura	Hypotension (inhibe l'enzyme de conversion de l'angiotensine)
Réglisse	Hypertension, rétention liquidienne (pseudo-hyperaldostérionisme)
Muguet	Bradycardie (glycoside de digitale)
Tétrandrine	Hypotension (inhibe les canaux calciques de type L)
Yohimbine	Hypertension (augmentation de la noradrénaline via un antagonisme des récepteurs alpha2-adrénergiques)

Tableau VII : Produits qui peuvent être délétères chez les patients ayant une insuffisance cardiaque.