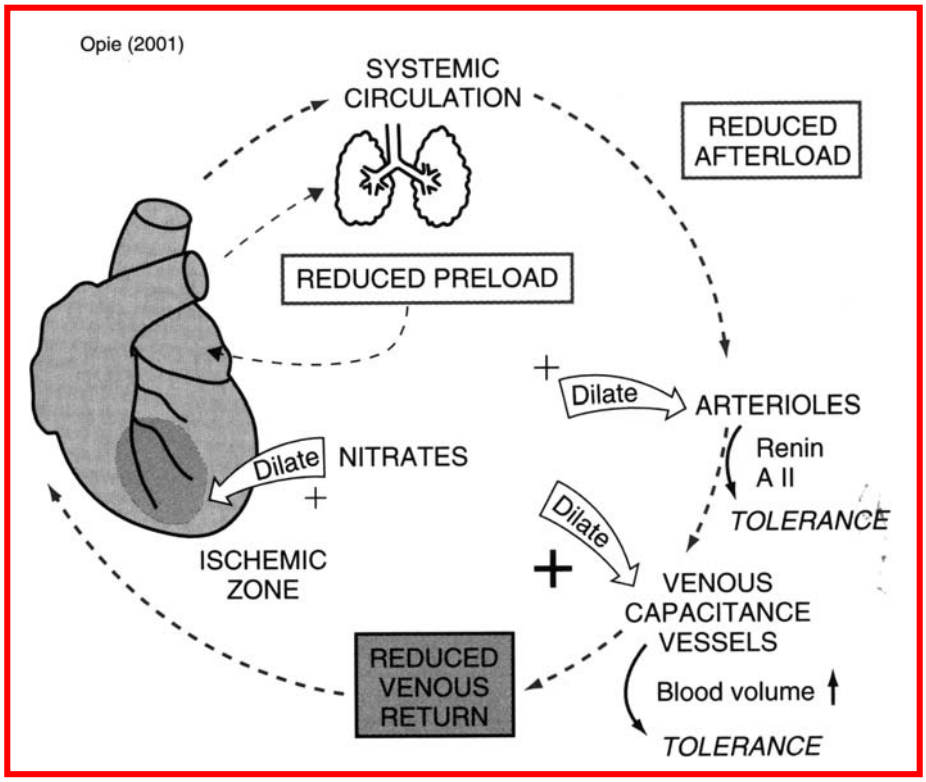
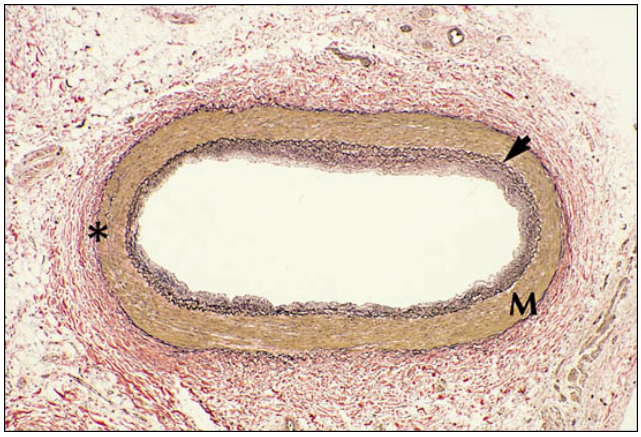
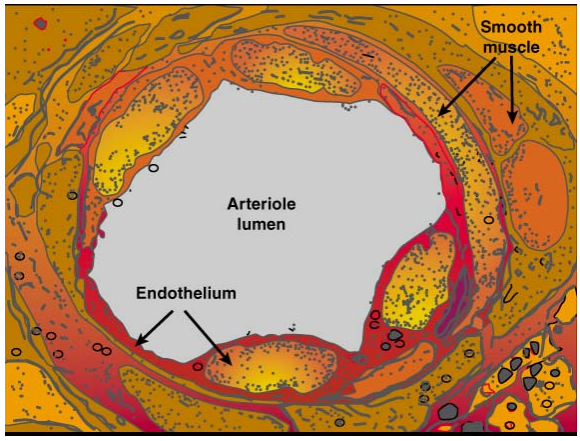
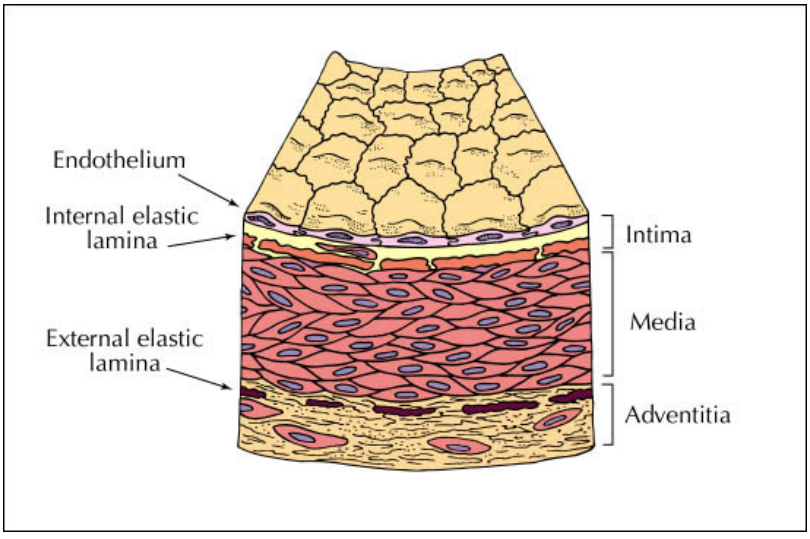
DERIVES NITRES ET DONNEURS DE NO



Introduction





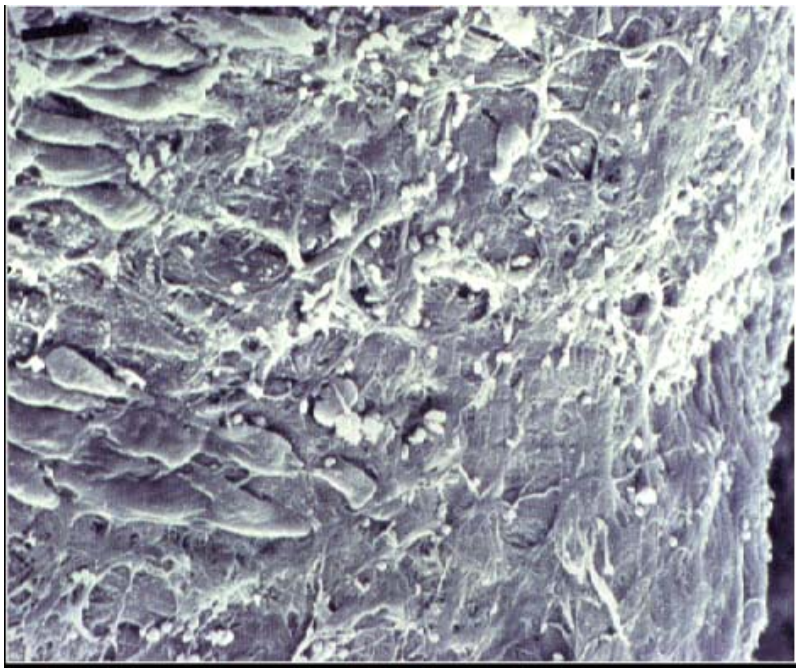


L'endothélium vasculaire est un organe

1 X 10^{12} cellules

1.5 - 1.8 kg

4-6 terrains de tennis



Principales fonctions de l'endothélium:

- **Tonus vasculaire**
- **Perméabilité vasculaire**
- **Adhésion leuco/PLT**
- **Remodelling vasculaire**

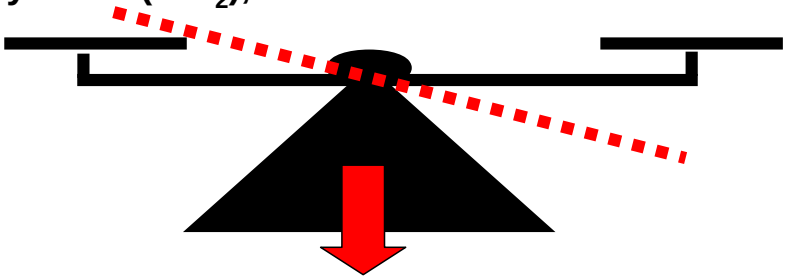
assurées par un équilibre entre différents médiateurs

Vasodilatateurs

- **NO (Monoxyde d'azote)**
- **EDHF (facteur hyperpolarisant)**
- **Prostacyclines (PGI_2),...**

Vasoconstricteurs

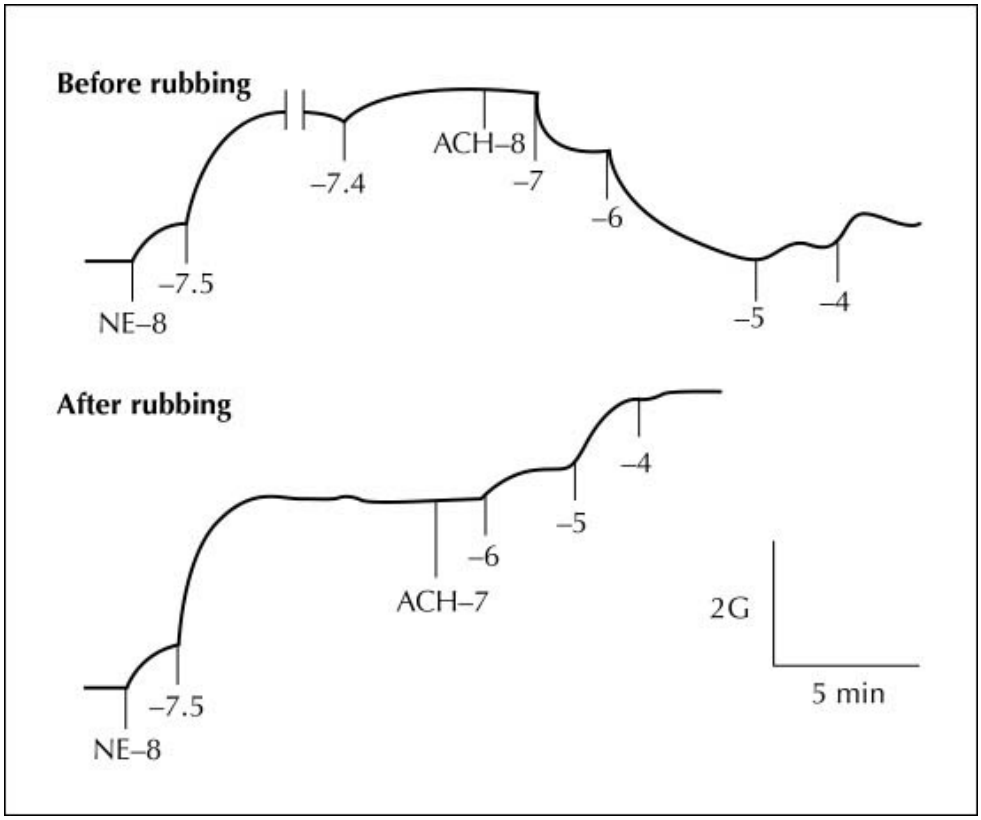
- **Endothéline**
- **Angiotensine II**
- **Thromboxane A_2, ...**

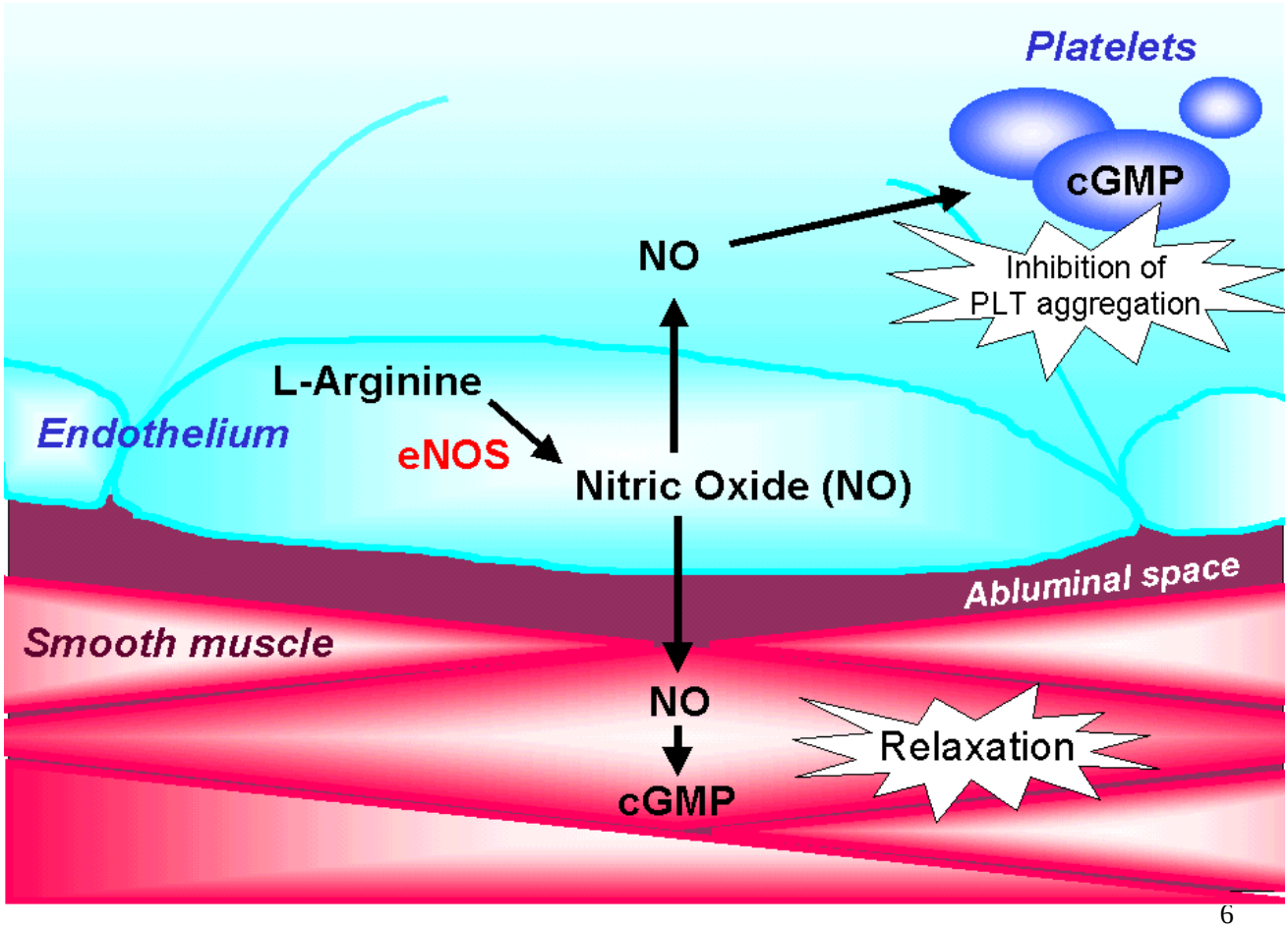


Dysfonction endothéliale

associée à athérosclérose, hypertension, diabète, ...

Prix Nobel de Médecine 1998





PHYSIOLOGIE

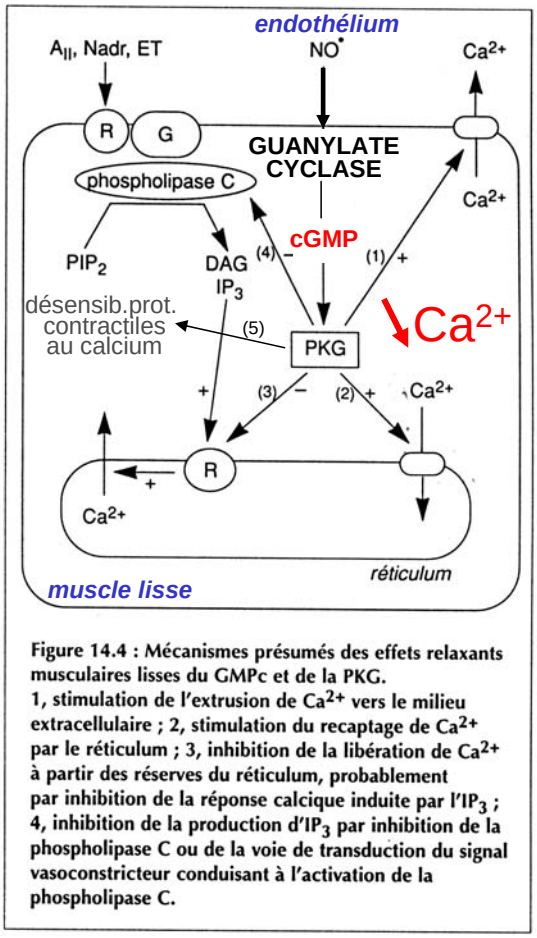


Figure 14.4 : Mécanismes présumés des effets relaxants musculaires lisses du GMPc et de la PKG.
1, stimulation de l'extrusion de Ca^{2+} vers le milieu extracellulaire ; 2, stimulation du recaptage de Ca^{2+} par le réticulum ; 3, inhibition de la libération de Ca^{2+} à partir des réserves du réticulum, probablement par inhibition de la réponse calcique induite par l'IP_3 ; 4, inhibition de la production d'IP_3 par inhibition de la phospholipase C ou de la voie de transduction du signal vasoconstricteur conduisant à l'activation de la phospholipase C.

THERAPIE

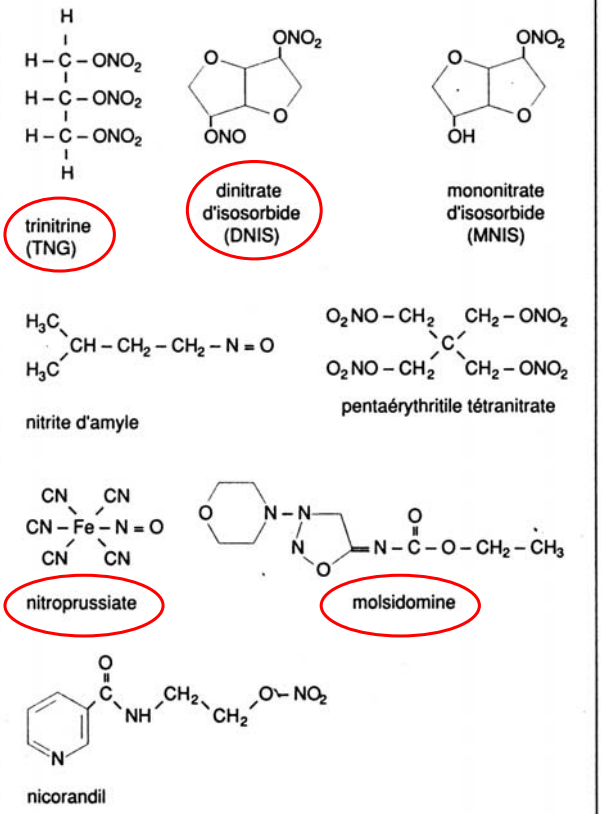
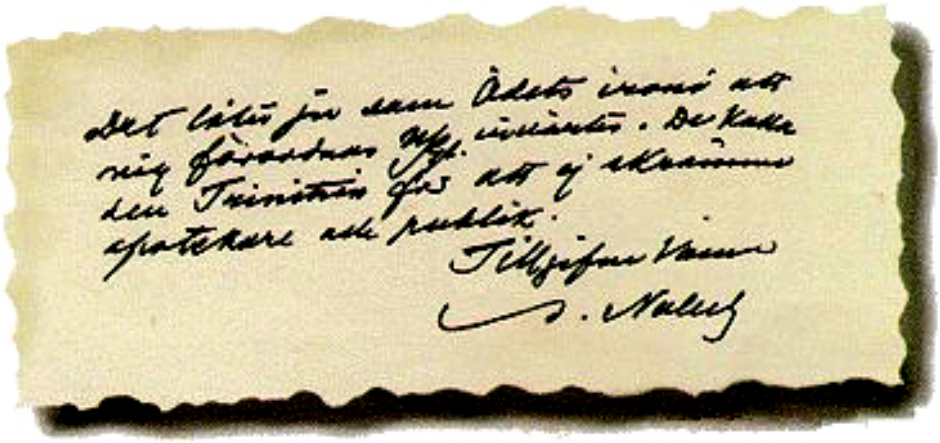


Figure 14.1 : Structure chimique des dérivés nitrés et des donneurs de NO.

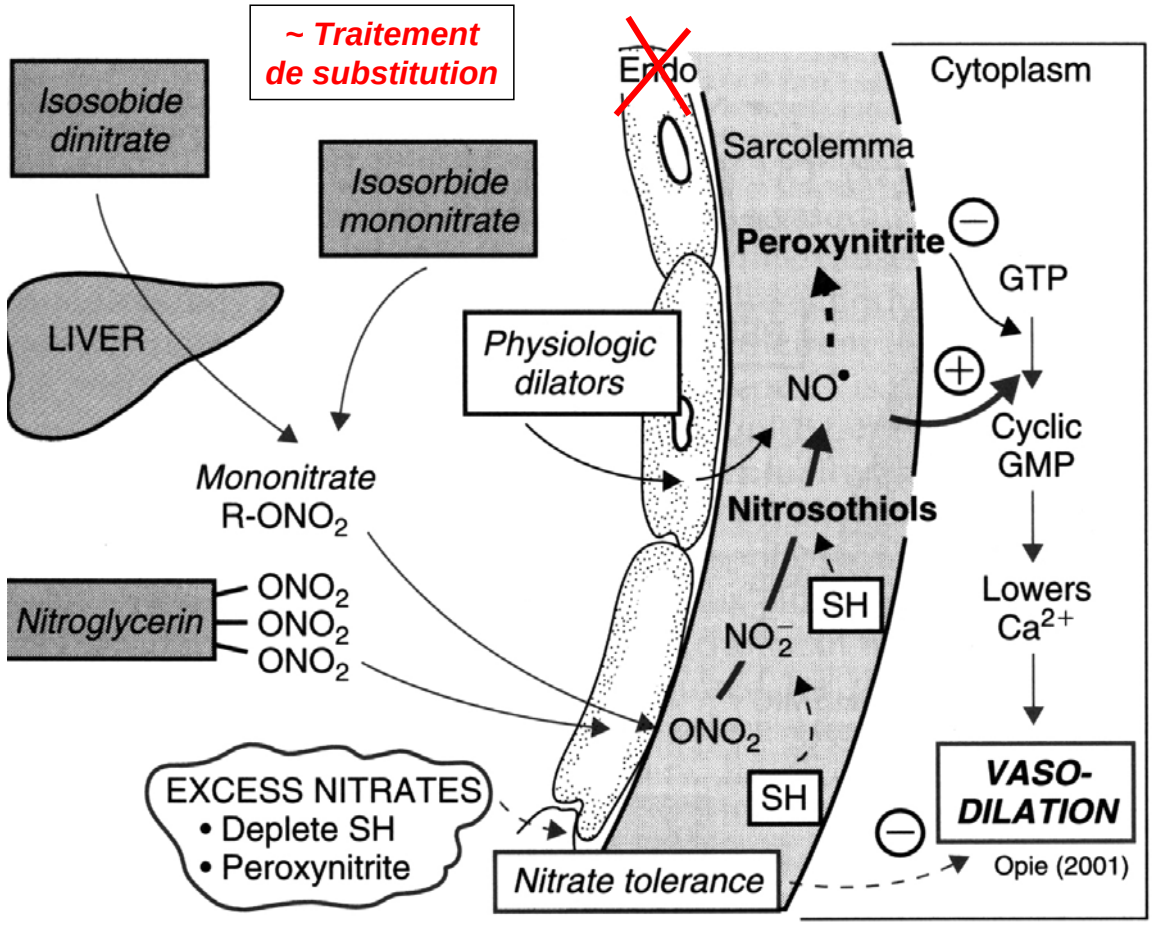
Alfred Nobel suffered from angina pectoris and was prescribed nitroglycerine. In a letter to a friend he wrote:



"It sounds like the irony of fate that I have been prescribed nitroglycerine internally. They have named it Trinitrin in order not to upset pharmacists and the public.

Your affectionate friend,

A. Nobel"



Mécanismes d'action

Production de NO par les dérivés nitrés.

Ces composés très liposolubles pénètrent facilement la cellule musculaire lisse vasculaire, où ils subissent une biotransformation conduisant à la production de NO par une série de réactions de réduction probablement enzymatiques et impliquant la formation de nitrosothiols (R-SH + « Nitrés » → R-S-NO).

La nécessité de cette biotransformation peut rendre compte de certaines de leurs propriétés pharmacologiques, en particulier les phénomènes de tolérance et de sélectivité dans leur effet relaxant des gros troncs artériels.

Bien que les artères de ϕ < 100 µm ne se relâchent pas en réponse au TNG,
- dilatation sous l'effet du NO exogène ou suite à l'activation de la NO synthase endogène
- réponse démasquée en présence de L-cystéine ⇒ probable manque de gr. -SH

Production de NO par la molsidomine

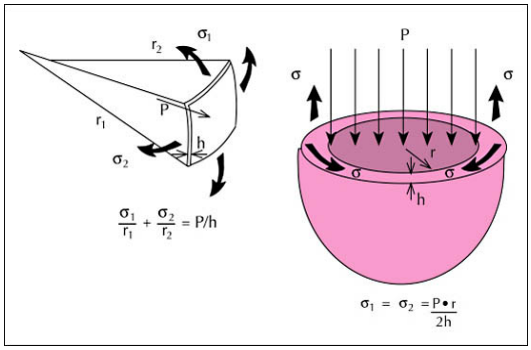
(Corvaton - 3 prises, Coruno - 1 prise).

Le SIN-1 est le métabolite actif d'une prodrogue (molsidomine) qui libère le NO de façon spontanée en solution. La conversion est réalisée essentiellement par les estérases hépatiques. Il est à noter que la libération de NO s'accompagne également de la production d'anion superoxide qui accélère la dégradation du NO

Donc a priori, peu ou pas de tolérance.

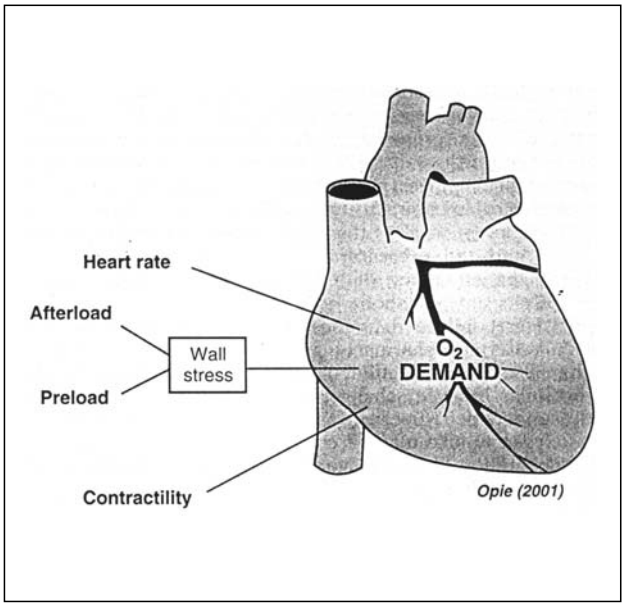
<u>Muscle strié :</u> Contraction caractérisée par la force (tension) développée et la variation de longueur.

<u>Coeur:</u>
- force = pression
- longueur = volume
- travail = pression X volume (loi de Starling)



Besoins en 0_2 du muscle cardiaque assurés par les artères coronaires
--> si apport en 0_2 insuffisant: 'angine de poitrine'
Pour y remédier (correction ou prévention):
- soit décharger le coeur pour ⇓ travail
- soit améliorer la perfusion coronaire

Circulation coronaire étroitement dépendante des conditions dans lesquelles travaille le coeur → diminuer le travail peut avoir des effets métaboliques et modulateurs de la perfusion



Pré-charge (Preload)
= volume de sang que contient le ventricule en fin de diastole (dép. de la pression du retour veineux)

Post-charge (Afterload)
= charge correspondant à l'impédance d'entrée de l'aorte (dép. de la résistance périph. et de la compliance de l'aorte)

Effets sur la circulation systémique :

1. Aux faibles concentrations thérapeutiques (par ex. admin. sublinguale)

- **vasodilatation veineuse** (>> artérielle, cfr réflexe adrénergique)
→ « stockage » du sang veineux (splanchnique et membres inf./sup.)
→ ⇓ précharge
→ ⇓ pression télédiastolique (stress mécanique) → ⇓ travail cardiaque
→ ⇓ besoin en O2

- effets vasodilatateurs artériels locaux au niveau du cou, des méninges et de la face, d'où céphalées et flush

2. *Aux plus fortes concentrations (par ex. admin. IV)*

- vasodilatation artérielle systémique → ⇓ résistance périphérique totale et ⇓ pression artérielle → ⇓ postcharge → ⇓ travail cardiaque
→ ⇓ besoin en O2 (mais !! tachycardie réflexe)

voir Rang p.280

Effets sur la circulation coronaire :

1. Aux faibles concentrations (pas de changement du débit coronaire total mais redistribution !!)

- Effet direct : vasodilatation des gros troncs coronaires
→ effets anti-spastiques + redistribution sg vers les artères collatérales
→ ⇑ apport en O2

- Effet indirect : ⇓ précharge → ⇓ pression pariétale intraventriculaire
→ ⇑ perfusion coronaires des zones sous-endocardiques
→ redistribution vers les territoires ischémiques
→ ⇑ apport en O2

2. Aux plus fortes concentrations :

- vasodilatation des artères coronaires de résistance
→ ⇑ débit coronaire

Effets pharmacologiques

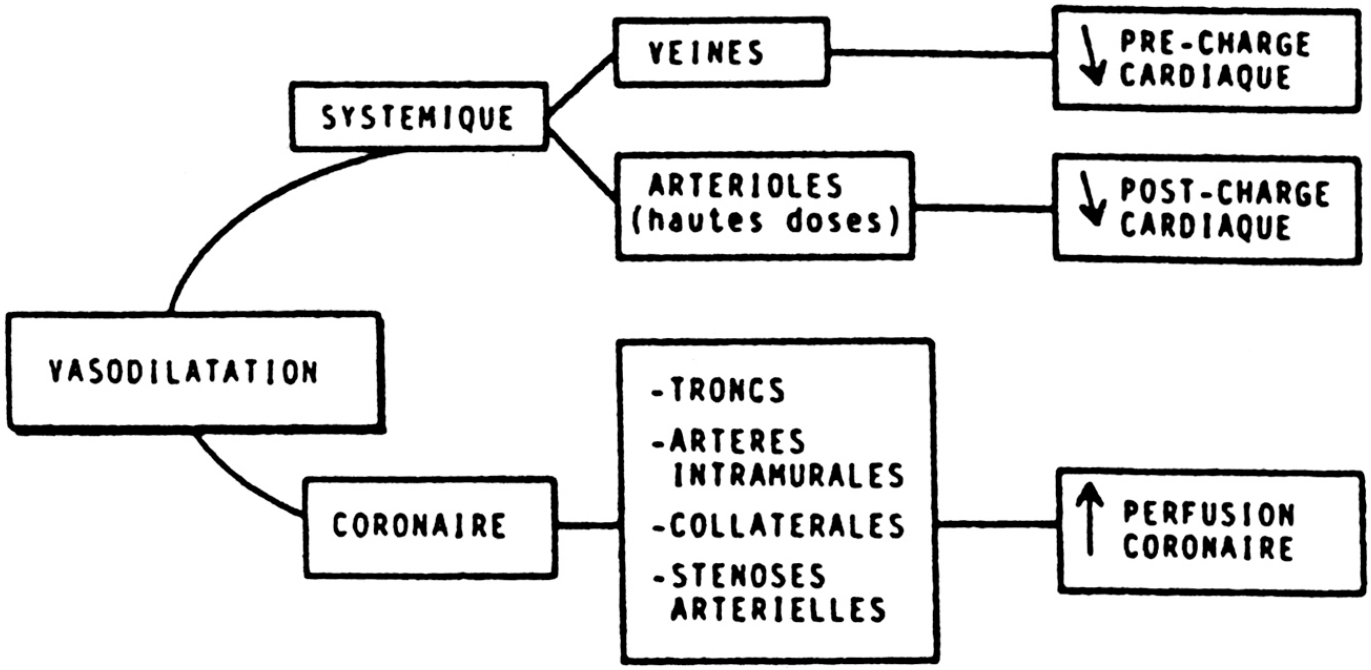


Figure 2. Sites d'action et effets hémodynamiques des dérivés nitrés.

Indications

1. Insuffisance coronaire ou Angor :

= déséquilibre entre apports sanguins et besoins métaboliques du myocarde

→ Les nitrés agissent via des effets vasodilatateurs directs et indirects
+ amélioration de la balance en O2

• **Crise angineuse (= « d'effort »):**

- Traitement (sublingual) : effet rapide (TNG 1-2 min, DNIS 2-3 min) mais court (TNG 10-15 min, DNIS 1-2h) ; si échec de la 1ère prise dans les 2 min, une seconde prise peut être effectuée ; si résistance persiste : hospitalisation urgente, risque d'infarctus

- Prophylaxie avant toute situation susceptible de déclencher une crise

NB: Stabilité : spray >> comprimé >> comprimé conservé 'sur ouate' ou 'emballé'

• **Angor stable (= « prévisible »):**

Utilisation des dérivés à longue durée d'action (orales) ou des dispositifs transdermiques ; à adapter en fonction des symptômes du patient (généralement angor d'effort diurne; plus rarement prédominance nocturne)

!! Tolérance → respecter une fenêtre thérapeutique quotidienne (par ex. dernière prise dans l'après-midi ou retrait du patch pendant 12h mais attention à l'effet rebond pendant la nuit et au lever; éventuellement, molsidomine pour la nuit)

• **Angor spastique :**

Indication de choix des dérivés nitrés en monothérapie ou en associations aux antag. calciques ; adapter à l'horaire de survenue souvent nocturne.

• **Angor instable**

(= entre l'angor stable et l'infarctus; svt thrombose non-occlusive):

En milieu hospitalier, fortes doses en IV sous surveillance tensionnelle généralement pendant 48h éventuellement relayées par un traitement oral.

→ atténue la douleur (et minimise donc les effets adrénergiques) et lève le spasme surajouté éventuel ; en association avec l'aspirine, l'héparine et les β-bloquants afin d'éviter l'évolution vers l'infarctus.

2. Insuffisance cardiaque :

Insuffisance cardiaque congestive avec oedème pulmonaire aigu
→ via diminution de la pré- et de la postcharge induisant une diminution du travail cardiaque

Utilisation sous forme sublinguale ou IV, effet rapide et important, traitement de 1ère ligne pour l'œdème pulmonaire aigu avec les diurétiques de l'anse
(Insuff. cardiaque chronique : nitrés = 2ème choix << IECA)

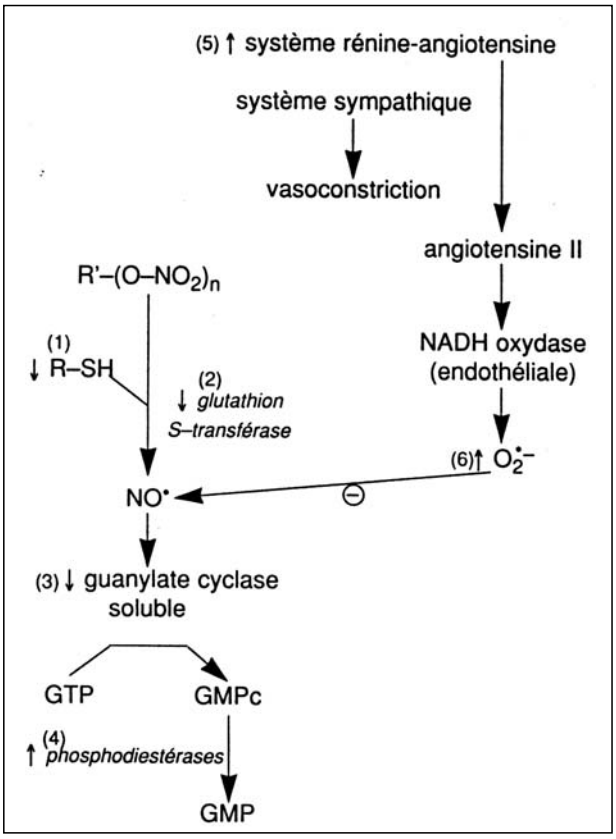
3. Crise hypertensive

nitroprussiate de sodium sous surveillance clinique

Tolérance et effet rebond

Tolérance aux dérivés nitrés:
= diminution des effets pharmacologiques lors d'une administration prolongée

Historique: céphalées de début de semaine des ouvriers travaillant dans les usines de production de NG
Plusieurs mécanismes dont la production concomittante de radicaux (5,6)
et la diminution de la biotransformation suite à ⇓ cofacteurs R-SH (1)
Clinique: variable, dépend de la nature de la substance et de sa posologie
→ respecter une fenêtre « drug-free »



Effet rebond :
= précipitation des symptômes angoreux à l'arrêt brusque du traitement par les nitrés

Historique: mort subite de certains ouvriers travaillant dans les usines de production de NG lors de congés!!
Clinique: symptômes similaires rapportés
→ arrêt progressif des traitements chroniques

EII et CI

Effets indésirables (plus souvent bénins et réversibles; pour les éviter, conseiller d'atteindre les doses thérapeutiques par paliers):

- céphalées, bouffées vasomotrices
- hypotension orthostatique (prendre le médicament en position **assise**; la position debout favorise la syncope et la position couchée augmente le retour veineux et le travail cardiaque)
-methémoglobinémie (par oxydation du fer de l'hémoglobine); risque limité à association médicam. (sulfamides par ex.) et déficience congénitale

Contre-indications:

- Hypotension; états de choc
- inhibiteurs de phosphodiestérase V (sildefanil, tadalafil, vardenafil)
⇒ NO +++
(hypotension grave, parfois fatale)