

La fibre musculaire lisse des vaisseaux est soumise en permanence à différentes influences : récepteurs du système sympathique (alpha 1 et 2, Béta 2), récepteurs sérotoninergiques, dopaminergiques, à l'angiotensine II, à la vasopressine, , effets de l'endothéline, du NO, de la prostacycline, du thromboxane A2, du métabolisme cellulaire et de l'hypoxie, et des mouvements calciques.

De nombreux produits ont une action vasodilatatrice. Les agents musculotropes, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des récepteurs de l'angiotensine II, les alphabloquants, les β_2 stimulants sont envisagés dans d'autres cours. Nous n'étudierons ici que les inhibiteurs des canaux calciques, les dérivés nitrés (VD veineux), et certains VD artériels et mixtes.

INHIBITEURS DU CANAL CALCIQUE (ICa^{++})

1 - RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

Le Ca^{++} est un deuxième messager intracellulaire, impliqué dans diverses formes d'activité des cellules. Il joue un rôle clé dans la transmission transmembranaire et intracellulaire des stimuli biologiques. La cellule au repos contient du Ca^{++} à une concentration faible . Si la concentration augmente, la cellule est activée, et le calcium se lie à la troponine C dans la cellule myocardique ou musculaire striée, et à la calmoduline dans la fibre musculaire lisse ou les autres cellules . Pour faire entrer le calcium dans le cytosol, les stimuli biologiques agissent

- soit par le biais d'un récepteur spécifique, le Ca^{++} entrant par des canaux « récepteurs dépendant » (ROC : receptor operated channel)
- soit par le biais d'une dépolarisation, le calcium entrant par des récepteurs « voltage dépendant » (VOC : voltage operated channels). Il y a plusieurs types de ces canaux : T, L, N, P, Q, R. Les types L et T ont un rôle important dans le système cardiovasculaire.

Les ICa^{++} inhibent la conductance des canaux de type L ou lents, qui ne constituent qu'une voie parmi d'autres de l'entrée du Ca^{++} dans la cellule musculaire vasculaire ou cardiaque. Ces canaux ont des densités variant d'un tissu à l'autre ; ils interviennent en particulier au niveau du myocarde (où ils sont modulés par les agonistes β adrénergiques) et des muscles lisses vasculaires.

2 - EFFETS DES ICa^{++}

2 – 1 : MODE D' ACTION AU NIVEAU CELLULAIRE

2 – 1 – 1 - au niveau du myocarde

2 – 1 – 1 - 1 - Effets mécaniques et énergétiques :

pour les cellules contractiles, le Ca^{++} sert de lien entre l'excitation et la contraction ; il contrôle le stockage de l'énergie et son utilisation. Les ICa^{++} auront donc un effet inotrope négatif.

2 – 1 – 1 - 2 - Effets électrophysiologiques

- *Fibres à potentiel d'action rapide* (myocarde contractile auriculaire et ventriculaire, faisceau de His, réseau de Purkinje, et éventuels faisceaux accessoires). Les ICa^{++} vont entraîner un aspect triangulaire du potentiel d'action, mais ils ne modifient pas la vitesse de conduction.

- *Fibres à potentiel d'action lent* (noeud sinusal, noeud auriculo-ventriculaire). Ici la dépolarisation dépend essentiellement du canal calcique. Les ICa^{++} vont diminuer la vitesse de dépolarisation, l'amplitude du potentiel d'action et la pente de la phase 4.

Il en résulte : - pour le noeud sinusal, une bradycardie,

- et pour la jonction auriculo-ventriculaire, un ralentissement de la conduction.

2- 1 - 2 - au niveau des vaisseaux :

Ils ont un effet de vasodilatation artérielle, variable selon les produits, le territoire artériel et la teneur en calcium de la paroi artérielle.

2 – 2 - LES DIFFERENTS TYPES D' ICa^{++}

Il y a plusieurs sous types de canaux L, et leurs densités respectives varient selon les territoires vasculaires, ou au niveau du myocarde. Que ce soit par des différences entre les canaux, ou par des différences de densité des sites de liaison des différents ICa^{++} , retenons que les ICa^{++} montrent une certaine spécificité tissulaire

On peut dissocier:

- le groupe I, avec la riche famille des dihydropyridines : produits agissant préférentiellement sur le muscle vasculaire, avec une action inotrope, chronotrope et dromotrope proportionnellement moins marquée ;
- le groupe II , avec le vérapamil et le diltiazem : action mixte sur le myocarde et les vaisseaux ;
- le groupe III, moins spécifique, avec des produits qui ont d'autres effets associés (bépridil...),

2 – 3 - EFFETS DES ICa^{++} EN CLINIQUE (Tableau 1)

Les dihydropyridines agissent préférentiellement au niveau des muscles lisses vasculaires, alors que les autres ont une action mixte, marquée aussi au niveau myocardique.

2 – 3 – 1 - EFFETS HEMODYNAMIQUES

2 – 3 -1 - 1 - effets vasculaires

a) sur la circulation générale :

Chez le sujet entier, l'action sera la résultante

- des effets intrinsèques (vasodilatation, inotrope - ou chronotrope)

- et des phénomènes réflexes induits par la vasodilatation (stimulation sympathique, chrono, dromo et inotrope +) (figure 8). Le baro réflexe est lui-même un peu modifié par les ICa^{++} . Chez le sujet normotendu, la pression artérielle baisse peu aux doses habituelles (- 10 à 15 %, PA moyenne ; un peu plus pour la diastolique). Plus la baisse de PA sera importante et plus le système sympathique sera stimulé.

b) sur les circulations spécialisées

- circulation musculaire : les dihydropyridines sont les plus actives

- circulation coronaire : il y a 2 actions. D'abord une vasodilatation (niféd. : gros troncs + artérioles, dilt. : gros troncs surtout, vér. : petites artérioles surtout) avec augmentation surtout du débit coronaire et de l'apport d'oxygène jusqu'à une valeur maximale. Ensuite, un effet spasmolytique, semblable pour les différents ICa^{++} .

- circulation rénale : les dihydropyridines augmentent le débit rénal à faibles doses, en dilatant l'artériole afférente, et en augmentant la pression intraglomérulaire ; elles le diminuent à fortes doses en diminuant la pression de perfusion. ; elles sont légèrement diurétiques et natriurétiques à court terme .

- circulation pulmonaire et circulation cérébrale : vasodilatation.

2 – 3 -1 - 2 - effets inotropes, chronotropes et sur le débit cardiaque

L'étude par administration intra-coronarienne chez l'homme permet de juger l'effet inotrope - intrinsèque : presque nul pour amlodipine, nicardipine ou félodipine, marqué pour nifédipine, diltiazem et vérapamil.

L'effet inotrope et chronotrope global résulte de l'addition de l'effet intrinsèque et de la réponse du baro- réflexe :

-les dihydropyridines sont ainsi inotropes + et tachycardisantes

- le diltiazem, le vérapamil et le bépridil sont inotropes - et bradycardisants.

La conjonction des effets vasculaires et myocardiques entraîne une augmentation marquée du débit cardiaque pour les dihydropyridines, modérée pour le diltiazem, sensiblement nulle pour vérapamil et bépridil.

2 – 3 – 2 - EFFETS ELECTROPHYSIOLOGIQUES

2 – 3 – 2 - 1 - au niveau du noeud sinusal :

Les dihydropyridines ont une action tachycardisante réflexe qui s'atténue d'ailleurs avec une administration chronique (par réajustement du baro-réflexe) bien que la vasodilatation artérielle persiste.

Les autres sont bradycardisants par effet direct et donc contre-indiqués en cas de maladie du sinus.

La conduction intra-auriculaire n'est pas modifiée.

2 – 3 – 2 - 2 - au niveau du noeud auriculo-ventriculaire :

Les dihydropyridines ont une légère action facilitatrice sur la conduction par l'hypertonie sympathique indirectement induite.

Les autres ralentissent la conduction auriculo-ventriculaire, avec allongement de PR et AH.

La conduction hisienne et infrahisienne (espace HV) n'est pas modifiée, ni non plus la conduction dans les éventuels faisceaux accessoires (seul le bépridil, par son action anti-arythmique mixte, de type Ia, a une action).

2 – 3 – 3 - AUTRES EFFETS

Ils sont divers ; retenons

- diminution de la sécrétion d'adrénaline, d'aldostérone, sans retentissement chez le sujet normal

- effet global peu marqué sur la rénine

- relaxation de diverses fibres musculaires lisses autres que vasculaires : utérine, digestive, bronchique

- effets sur la conduction nerveuse et le fonctionnement du système nerveux central. On sait qu'il y a des sites de fixation des dihydropyridines, du vérapamil et du diltiazem au niveau central, mais pour le moment leur signification reste mal connue. On invoque une action à ce niveau, en plus de l'effet vasculaire, dans l'effet antihypertenseur.

3 - LES PRODUITS - Cf Tableau 2

3 - 1 – SELECTIFS

3 – 1 – 1 DIHYDROPYRIDINES

- *nifédipine* - ADALATE° : capsule à 10 mg (3 /j en 3 prises) Elle n'a plus l' AMM dans la crise hypertensive, en particulier par voie sublinguale.
 - ampoules à 0,2 mg p injection intra-coronaire.
 - ADALATE 20 LP° : cp à libération prolongée (2 / jr), pour l' HTA
 - CHRONADALATE°: cp à 30 mg LP (1/j); pour l' HTA, et l' angor avec un β bloquant.
- *nicardipine* - LOXEN° : cp à 20 mg; LOXEN° LP : cp 50 mg (2/j en 2 prises).
 - LOXEN* IV : amp. 10 mg/10 ml, pour les poussées hypertensives.
 un peu plus artérioselectif. Entraîne un peu moins d'effets secondaires.
- *nitrendipine* - BAYPRESS*, NIDREL* (cp à 10 et 20 mg, 1/j).
 - Artérioselectif à demi-vie longue permettant une prise par jour
- *félodipine* - FLODIL LP* gél à 5 mg
 - Encore plus artérioselectif, et avec une demi-vie + longue
- *isradipine* - ICAZ* 2,5 LP, 5 mg LP , idem
- *lacidipine* - CALDINE° 2mg et 4 mg , idem
- *lercanidipine* - ZANIDIP° LERCAN° 10 mg,20mg, idem, mais moins d'œdème des membres inférieurs
- *amlodipine* - AMLOR° , gel 5 et 10 mg. Action antihypertensive sans stimulation sympathique (par effet direct sur les récepteurs du baroréflexe) ni accélération trop marquée de la fréquence.
 - Action antiangineuse. Demi-vie de 35 à 50 h : action progressive avec pic à 8ème heure.
 - Très peu inotrope - . Pas d'effet électrophysiologique.
- *manidipine* – IPERTEN° cp à 10 et 20mg ; action prolongée, marquée au niveau rénal

Effets secondaires des dihydropyridines : fréquents :

- céphalées, flushs, gastralgies, nausées démasquant un reflux,
- palpitations,
- prurit et réactions cutanées, hypertrophie gingivale (figure 9),
- surtout oedèmes des membres inférieurs observés chez 20 % environ des patients: ils ont une origine purement mécanique : transudation capillaire par dilatation artériolaire prédominante ; il n'y a pas de rétention sodée et le poids ne change pas ; ils inquiètent le patient qui croit à une insuffisance cardiaque et réclame un diurétique; ils sont parfois très importants et obligent à cesser le traitement.
- dermite ocre malléolaire, après plusieurs années de traitement
- chez certains patients, la baisse de la pression artérielle et la tachycardie réflexe au pic d'action peut s'accompagner paradoxalement d'angor.
- facilitation des saignements

3 – 1 – 2 BENZOTHIAZEPINES

- *diltiazem* - TILDIEM * : cp à 60, BI-TILDIEM* : cp à 90 et 120 mg (180 à 360 mg),
 - MONO-TILDIEM LP gélules à 200 et à 300mg(1/j).
 - TILDIEM* IV, 25 et 100 mg.

Moins vasodilatateur, il a une action inotrope - et électrophysiologique plus marquées.

Effets secondaires modérés : bradycardie, troubles digestifs, asthénie ; les oedèmes sont plus rares ; des syndromes dépressifs ont été signalés. Il démasque les maladies du sinus.

Contre-indication : maladie du sinus, bloc auriculo-ventriculaire, altération de la fonction cardiaque, car il l'aggrave.

3 – 1 – 3 PHENYLALKYLAMINES

- *vérapamil* - ISOPTINE* : cp à 40 mg (3 à 6/j en 3 prises), gélules à 120 mg (2 à 4/j)
 - cp LP à 240 mg (1 le matin +/- 1/2 le soir),
 - ampoules à 5 mg (1 A IV lente).

Effet vasodilatateur, et effet inotrope - , et électrophysiologique plus marqués.

Effets secondaires: outre l'aggravation d'un trouble conducteur auriculoventriculaire, ou d'une défaillance cardiaque, constipation à prévenir par des boissons et des précautions alimentaires (fruits, légumes). Contre-indications : maladie du sinus, bloc auriculoventriculaire, altération de la fonction cardiaque.

3 – 2 - NON SELECTIFS

- *bépridil* - UNICORDIUM* : cp à 100, 200 et 300 mg; 1 cp/j à 200mg < 60 ans, 1 à 100mg > 60ans.

Demi-vie de 42h. Nécessité d'une imprégnation de 10 jours avant d' avoir l'effet thérapeutique.

Malgré une AMM portant sur la seule insuffisance coronarienne, ce produit a une action d'inhibition du courant sodique rapide qui lui confère une action anti-arythmique mixte (classe I et IV). Vasodilatateur, inotrope - et effets électrophysiologiques analogues à ceux du vérapamil, il a les mêmes contre-indications.

Effets secondaires : surtout allongement de l'espace QT favorisant l'apparition de torsades de pointes.

4 - PHARMACOCINETIQUE

La biodisponibilité est variable d'un sujet à l'autre, ce qui explique les différences d'efficacité parfois observées d'un produit à l'autre chez le même sujet. Les demi-vies des dihydropyridines sont variables: nifédipine: 3-4h, nifédipine: 2-3h, nitrendipine: 8 à 23h, amlodipine: 35 à 40h. Elle est courte pour le diltiazem: 4-6h, et aussi pour le vérapamil: 4h en administration aiguë, passant à 9h en chronique.

INFLUENCE DE L'AGE: Ces produits sont volontiers prescrits chez le sujet âgé ; la demi-vie augmente et la posologie doit être réduite (diltiazem +, vérapamil ++, bépridil ++).

ASSOCIATION ENTRE EUX: Les sites de liaison des ICa^{++} aux canaux L sont différents ; on en décrit 3, un aux dihydropyridines, un autre aux benzothiazépines, un 3e aux phénylalkylamines, avec des interactions entre eux. Il y a un antagonisme entre les sites aux dihydropyridines ou au diltiazem et ceux au vérapamil, et une synergie entre les sites aux dihydropyridines et au diltiazem.

5 - INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

5 – 1 - DROGUES A ACTION CARDIOVASCULAIRE

- Digoxine :**
- dihydropyridines : association possible, peut augmenter la digoxinémie ;
 - diltiazem, vérapamil, bépridil : majoration des effets chronotropes et dromotropes, et possible majoration de digoxinémie : 30 % par diltiazem, de 60 à 80 % par vérapamil (diminution de l'excrétion rénale, posologie à réduire de 1/3 à 1/2).
- Bêtabloquant :**
- dihydropyridines : association possible mais le bêtabloquant empêche l'effet du baroréflexe et démasque l'effet inotrope et chronotrope de nifédipine ;
 - diltiazem : à surveiller (majoration des effets chrono, dromo et inotrope -)
 - vérapamil : majoration encore plus importante, association à déconseiller
 - bépridil : à surveiller pour les mêmes raisons, et la bradycardie favorise la torsade de pointe (sotalol : contre-indiqué).
- Antiarythmiques :**
- dihydropyridines : association possible, mais nifédipine diminue la quinidinémie ;
 - diltiazem : ne pas associer à classe III, prudence avec II;
 - vérapamil : éviter avec classe IA, IC, II, III ;
 - bépridil : éviter avec IA, III, prudence avec II
- Diurétiques :** dihydropyridines, diltiazem, vérapamil : association possible, mais si la prescription est réalisée dans un but antihypertenseur, il est préférable de ne pas trop dépléter en sodium ; bépridil : l'hypokaliémie favorise les torsades de pointes.
- Vasodilatateurs :** (nitrés, alphabloquants, IEC). Ils augmentent les effets des dihydropyridines. les nitrés majorent le risque d'œdème des membres inférieurs. La prazosine voit son taux sanguin très augmenté par le vérapamil, avec potentialisation des effets. On peut provoquer des syncopes par hypotension orthostatique en associant des alphabloquants à visée prostatique chez des sujets déjà traités par dihydropyridines.

5 – 2 - AUTRES DROGUES :

- cimétidine, ranitidine : diminue le catabolisme hépatique des ICa^{++}
- carbamazépine : augmentation du taux sanguin par vérapamil et diltiazem
- théophylline : augmentation du taux sanguin par vérapamil et diltiazem
- doxorubicine : atténuation de sa cardiotoxicité par nifédipine et vérapamil
- alcool : l'administration prolongée augmente le nombre de sites de liaison aux dihydropyridine

6 - INDICATIONS CARDIO-VASCULAIRES

6 – 1 - HYPERTENSION ARTERIELLE

- Dans l'hypertension artérielle essentielle, il y a un enrichissement du cytoplasme de la cellule musculaire lisse vasculaire en sodium, et de ce fait en calcium responsable de la majoration du tonus artériolaire et de la réponse exagérée aux stimuli vasoconstricteurs.

Les ICa^{++} ont une action anti-HTA en corrigeant la vasoconstriction liée à cette charge excessive en calcium, en inhibant la vasoconstriction α_2 adrénergique, et en agissant peut-être aussi au niveau central.

Cet effet anti-HTA

- est proportionnel à la sévérité de l'HTA, à l'activité adrénaline plasmatique, et inversement proportionnel à l'activité rénine. Il augmente avec l'âge. Il ne s'accompagne pas d'hypotension orthostatique si pas de déplétion sodée préalable.

- est obtenu avec tous les ICa^{++} , avec une baisse tensionnelle de 10 à 40 %. Il est rapide, dose-dépendant.

- augmente la fraction de filtration et la perfusion glomérulaire. Il retarde la glomérulosclérose. En aigu, il y a une action diurétique et natriurétique secondaire à une vasodilatation de l'artériole afférente glomérulaire et à une diminution de la réabsorption tubulaire du sodium qui ne s'accompagne pas d'élévation de la rénine, de l'aldostérone; en chronique, on n'observe pas de rétention hydrosodée, et pas d'échappement.

- améliore la compliance des troncs artériels et permet pour certains produits un réajustement du baroréflexe
- s'accompagne d'une cardioprotection : réduction (et régression) de l'hypertrophie myocardique, amélioration de la fonction diastolique du ventricule gauche, protection vis-à-vis de l'ischémie myocardique..
- n'a pas d'effet sur le métabolisme lipidique et glucidique, ni sur la kaliémie.
- est particulièrement intéressant dans l'HTA du sujet âgé.
- *mais il y a eu des résultats hétérogènes dans la prévention des complications athéroscléroseuses de l' HTA +++*

En effet, ces produits ont eu une prescription très large chez l'hypertendu pendant 20 ans, sans que de grandes études n'aient été menées pour démontrer un bénéfice au long cours en termes de réduction des événements cardiovasculaires. Depuis quelques années, le bénéfice a été réévalué avec un oeil critique. On s'est rendu compte qu'il y avait un léger effet favorisant l'infarctus pour les produits à action rapide, intense, et de durée assez brève, tachycardisants et stimulant le sympathique, donc les dihydropyridines de première génération, en particulier la nifédipine dans sa présentation initiale, ou l'isradipine.

On a retrouvé un bénéfice dans certaines grandes études avec des produits à action prolongée .

Possibilité d'associations avec un bêtabloquant, un IEC, un diurétique.

- . HTA permanente
- . Accès hypertensif
- . Hyperaldostéronisme primaire par hyperplasie
- . Phaeochromocytome
- . HTA gravidique

6 – 2 - INSUFFISANCE CORONARIENNE

. Mode d'action : d'une part ils réduisent les besoins en oxygène en réduisant la post-charge (tous), en réduisant la fréquence et la contractilité (dilt., vérap.). D'autre part, Ils augmentent les apports par vasodilatation, (dihydro., surtout) et par effet spasmolytique (tous). Mais ils ne réduisent pas le risque d'événements CV.

. En traitement de fond :

- angor d'effort, ischémie silencieuse
- angor instable
- angor spontané, angor spastique (amlodipine)
- il y a une possibilité de réapparition des manifestations ischémiques à l'arrêt du traitement, et la prudence est d'arrêter progressivement.
- insuffisance cardiaque ischémique : ils sont susceptibles de l'aggraver , ++ vérapamil et diltiazem, mais aussi la plupart des dihydropyridines, sauf l'amlodipine.

. Dans l'infarctus du myocarde

. Per angioplastie

. Les associations possibles avec nitrés, bêtabloquant, amiodarone ont été vues.

6 – 3 - TROUBLES DU RYTHME SUPRAVENTRICULAIRES

6 – 4 - MYOCARDIOPATHIE HYPERTROPHIQUE, OBSTRUCTIVE OU NON

6 – 5 - SYNDROME DE RAYNAUD

6 – 6 - HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE

6 – 7 - DIVERSES

- insuffisance cardiaque : Chez les insuffisants cardiaques sévères, le baro-réflexe est déjà mis à contribution et la stimulation sympathique est déjà maximale ; l'effet inotrope négatif n'est pas compensé. Avec l'amlodipine , l'effet est neutre.

- artériopathie des membres inférieurs : certaines études ont montré une discrète augmentation du périmètre de marche, mais pas d'intérêt démontré dans l'évolution de la maladie.

Tableau 1 EFFETS HEMODYNAMIQUES ET ELECTROPHYSIOLOGIQUES DES Ica

	<u>vasodilatation</u>		<u>effet inotrope</u>		<u>effet el.physio</u>			<u>D Card</u>	<u>MVO2</u>
	coron	périph	intrin.global		fr sin	cond AV	AAr		
<i>dihydropyr</i>									
nifédipine	+++	+++	-	+	+	0	0	++	-
nicar	+	+++	0	0/+	+	0	0	++	-
nitren	?	+++	0	0/+	+	0	0	++	-
isra	?	+++	0	0/+	+	0	0	++	-
félo	++	+++	0	0/+	+	0	0	++	-
laci	?	+++	0	0/+	+	0	0	++	-
lercani	?	+++	?	?	+	0	0	++	-
mani	?	+++	?	?	+	0	0	++	-
amlo	+++	++	0	0	0	0	0	-/0	--
diltiazem	++	+	--	-	--	-	+	-/0	--
vérapamil	++	++	--	--	--	--	+++	-/0	---
bépridil	++	+	-	-	--	-	+++	0	--

mixte(cl I)

Tableau 2 INHIBITEURS DES CANAUX CALCIQUES

molécule	nom commercial	présentation	mg	HTA	I Cor	Tr Ry autres	posoj
SELECTIFS							
DIHYDROPYRIDINES							
nifédipine	ADALATE°	gel	10		+		4
	ADALATE°	0,2mg i cor amp	0,2		+		
	ADALATE	20mg LP° cp	20	+			2
	CHRONADALATE	LP°cp	30	+	+(avec b bl)		1-2
nicardipine	LOXEN°	cp	20	+			3
	LOXEN°	LP 50mg cp	50	+			2
	LOXEN°	IVamp 10 ml	10	+			
nitrendipine	BAYPRESS°	cp	10	+			1
	(NIDREL°)		20				1
félodipine	FLODIL LP 5mg°	gel	5	+	+		1-2
isradipine	ICAZ°	2,5 LP gel	2,5	+			1
	“	5 LP “	5	+			1
amlodipine	AMLOR°	gel	5,10	+	+		1-2
lacidipine	CALDINE°	cp	2	+			1
			4				1
lercanidipine	ZANIDIP° LERCAN°	cp	10	+			1
			20	+			1
BENZOTHIAZEPINES							
diltiazem	TILDIEM°	60mg cp	60		+		3
	BI-TILDIEM°	90mg cp	90		+		2
	BI-TILDIEM°	120mgcp	120		+		2
	TILDIEM°	25mg amp	25		+	+	
	TILDIEM°	100mg amp	100		+		
	MONO-TILDIEM	LP° 200mggel	200	+	+		1
	MONO-TILDIEM	LP° 300mggel	300	+	+		1
PHENYLALKYLAMINES							
vérapamil	ISOPTINE°	40 cp	40		+	+	3-6
	ISOPTINE°	120 gel	120	+	+	+	2-3
	ISOPTINE	LP° 240mgcp	240	+	+		1-1,5
	ISOPTINE°	injectable amp	5		+	+	
NON SELECTIFS							
DIPHENYLPIPERAZINES							
bepidil	UNICORDIUM°	cp	100,200,300		+		3
ASSOCIATIONS							
félodipine	5 mg -	métoprolol	47,5 mg	LOGIMAX°	+		1
nifédipine	20 mg -	aténolol	50 mg	β-ADALATE° TENORDATE°	+		
vérapamil	LP 180 mg +	trandolapril	2 mg	TARKA LP°	+		1

DERIVES NITRES, VASODILATEURS VEINEUX

1 - MECANISME D'ACTION

Les dérivés nitrés, et tous les composés comportant un groupement azoté monoxyde (NO) (nitroprussiate, sydnonimines) ont un effet relaxant au niveau des fibres musculaires lisses, en activant la synthèse de guanosine monophosphate cyclique (GMPc): relâchement musculaire, plus marqué au niveau des veines où la production naturelle d'EDRF est faible (figure 1).

D'autre part :
- activité antiagrégante plaquettaire
- inhibition de la synthèse de thromboxane A2
- stimulation de la prostacycline

2 - EFFETS PHARMACOLOGIQUES

2 – 1 Vasodilatation veineuse :

Augmentation du pool veineux périphérique, stockage sanguin dans les veines mésentériques et des membres inférieurs, majoré par l'orthostatisme, diminution du retour veineux, de la précharge et de la MVO2

2 – 2 Vasodilatation artériolaire :

A dose plus forte, avec diminution de la post charge, du volume télésystolique du VG, et de MVO2

2 – 3 Vasodilatation coronarienne et effet spasmolytique (figure 2) :

Artères normales: vasodilatation des gros troncs épicaudiques

Artères pathologiques: plusieurs mécanismes d' action, tout en conservant la prédominance d' action sur les gros

troncs : - atténuation du tonus vasoconstricteur anormalement élevé par la dysfonction endothéliale

- effet spasmolytique, si spasme il y a

- sur une sténose, surtout excentrique, vasodilatation de l'arc sain, mais d'autant moins marqué que la sténose est + sévère

- augmentation importante du flux collatéral, perfusant électivement les zones ischémiques

- redistribution des couches sous épicaudiques aux couches sous-endocardiques

- jointe à la diminution de la MVO2 vue + haut ---> apport d' O2 aux zones ischémiques

L'action vasodilatatrice semble d'autant plus marquée que la production d' EDRF est diminuée.

Il y a une dysfonction de l'endothélium chez l' insuffisant coronarien :

- avec déficit en facteurs endogènes vasodilatateurs, antiprolifératifs, antiagrégants (NO, EDERF, PGI2, EDHF)

- et augmentation des facteurs endogènes vasoconstricteurs, mitogènes, proagrégants (Endothéline-1, PGH2, EDCF-2, TxA2).

L'action des nitrés, endothélium indépendante, corrige cette dysfonction, en apportant du NO de manière indirecte, ou directe pour la molsidomine.

3 – PHARMACOCINETIQUE

Les dérivés nitrés montrent une bonne absorption, mais une très forte métabolisation hépatique. Pour contourner cette dégradation, on peut envisager :

- soit une administration permuqueuse buccale, ou percutanée
- soit une majoration des doses

Leur biodisponibilité, leur durée d'action dépendent étroitement des modalités d'administration.

Une tachyphylaxie (accoutumance, tolérance, échappement thérapeutique..) se manifeste en administration continue ou à fortes doses.

Plusieurs mécanismes sont intriqués :

- cellulaires : déplétion des groupes réducteurs SH, déplétion en L-arginine, activation d'une oxydase membranaire et production accrue d'ions superoxydes(O2-) au niveau de l'endothélium et des cellules musculaires lisses, avec altération de la NO synthase et finalement dysfonction endothéliale
- systémiques : comme avec tout vasodilatateur, augmentation du tonus sympathique, et activation du système rénine-angiotensine-aldostérone ; hémodilution

En pratique, *plus on se rapproche d'une concentration sanguine stable, plus on observe la réduction d'efficacité.* La présentation en patch est particulièrement exposée à cette inefficacité, observée en quelques jours.

Cependant, il y a une variation interindividuelle. On peut évaluer si il y a développement de tachyphylaxie chez un patient traité par nitrés au long cours, car elle est croisée avec la trinitrine ou le dinitrate d' isosorbide administré par voie sublinguale :

- en l'absence de traitement β bloquant, si le patient reste sensible, on observe en position debout:
 - * diminution de la Pr Art Syst = 15 à 20 mm Hg et Pr Art Diast = 10 mm Hg
 - * accélération fréquence cardiaque = 15 à 30 puls / min

- si le patient a développé une " tolérance " : pas de baisse de Pr Art , et pas d' accélération de la fréquence
- On l'évitera donc
- en respectant des intervalles libres, d'au moins 8 heures (figure 3)
 - et en s'en tenant aux posologies actives les plus faibles.

4- LES PRODUITS_(Cf Tableau 3)

. trinitrine :

Voie sublinguale : spray. NATISPRAY° 0,15 et 0,30 mg par dose. Action rapide (30 secondes à 1 minute) car évite l'hydrolyse gastrique et le premier passage hépatique. C'est le traitement le plus rapide de la crise angineuse. Dure environ 20 minutes.

Voie percutanée : évite le premier passage hépatique; le patch transdermique assure une concentration stable mais aussi une perte d'efficacité liée à la tachyphylaxie ; on l'évite en le retirant pendant 8 heures (le plus souvent la nuit) ; les patients ont du mal à respecter ces consignes.

. dinitrate d'isosorbide

Voie sublinguale : ISOCARD° absorption plus lente que la trinitrine, pic en 15 minutes et durée 1h 30

Voie orale : RISORDAN° pic en 30 à 60 minutes, demi-vie 45 minutes, la biodisponibilité ne dépasse pas 30 % et a conduit à une augmentation des dosages.

Pour éviter l'accoutumance : LANGORAN° - 20 mg LP, 40 mg LP : 2 prises par jour à 7 h d' intervalle (6-8h, 13-15h).

Voie intra-veineuse : RISORDAN ° ampoules 10mg/10ml ; 2 ampoules soit 20 ml ramenés à 50 ml, 5 cc/h : 2 mg/h.

On débute la perfusion à 2 mg/h, puis on adapte le débit (jusqu'à 15 mg/h).

En IV directe, ne pas dépasser 2 mg en 2 minutes.

Voie intra-coronaire : RISORDAN° avantage sur la trinitrine : moins d' effets systémiques, mais au-dessus de 300 µgr, on observe des effets systémiques.

. 5 mononitrate d'isosorbide : MONICOR° (LP 20, 40, 60 mg

C'est le principal métabolite actif du dinitrate d'isosorbide. On évite ainsi l'effet de premier passage, et la biodisponibilité est de l'ordre de 80 % malgré des variations individuelles. Concentration plasmatique maximale à 6 h, demi-vie de 5 h. Pour éviter l' accoutumance :

- prise à 6-8h et 14-16 h
- pour les formes galéniques qui assurent une libération prolongée : une seule prise à 6-8h

. molsidomine:

Voie orale : CORVASAL° comprimé à 2 mg et 4 mg, 1/2 à 1 comprimé x 3/j . L'absorption digestive est rapide (10 minutes) et la demi-vie de 2 heures environ.

Ce produit n'est pas un dérivé nitré et appartient à la famille des sydnonimines.

Il contient un groupement NO dans sa structure, dont la libération rend compte des effets vasculaires et plaquettaires ; il se veut "donneur direct d' EDRF"

- Effets vasculaires : Par rapport aux dérivés nitrés organiques,
- il a une action semblable
 - au niveau veineux
 - sur les artères coronaires épiscopiques, et en particulier même action antispasmodique
 - il ne montre pas un phénomène d'échappement thérapeutique aussi marqué...
- Effets plaquettaires : aussi

La molsidomine peut être utilisée comme une alternative au traitement nitré intermittent, ou comme un adjuvant dans l'intervalle sans nitré.

Il n'y a par contre pas d'intérêt à prendre un nitré et la molsidomine en même temps.

5- EFFETS SECONDAIRES - CONTRE-INDICATIONS

Céphalées, bouffées de chaleur, qui s'atténuent avec le temps, oedèmes; des phénomènes d'hypotension orthostatiques peuvent s'observer avec des fortes doses, ou en association avec des diurétiques ou des antihypertenseurs.

On déconseille leur utilisation chez les migraineux, et en cas de glaucome à angle fermé en raison du risque d'hypertonie oculaire favorisée par la vasodilatation.

Ils ont une action de relaxation sur les muscles lisses intestinaux, biliaires, et génito-urinaires (défaut de spécificité de la sédation d'une douleur thoracique par la prise de trinitrine...)

Il n'y a qu'une contre-indication formelle : l'utilisation concomitante de certains médicaments de la dysfonction érectile :

- le sildénafil (VIAGRA°),
- le tadalafil (CIALIS°).
- ou le vardénafil (LEVITRA°)

En réponse à une stimulation sexuelle, le NO libéré dans les corps caverneux induit une vasodilatation et l'érection.

Ces produits sont des inhibiteurs spécifiques de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) et ils augmentent la concentration de guanosine monophosphate cyclique (GMPc), deuxième messager du NO (figure 4).

Les dérivés nitrés et les autres donneurs de monoxyde d'azote (NO) activent de leur côté la synthèse de GMPc.

Ces deux actions simultanées, augmentant la GMPc, entraînent une vasorelaxation artérielle et une hypotension ± symptomatique, et parfois très brutale.

Cela représente un gros risque d'aggravation de l'ischémie myocardique chez un coronarien.

Il faudra faire appel à d'autres traitements des troubles de l'érection :

- voie orale : chlorhydrate d'apomorphine (UPRIMA°, IXENSE°)

- voie locale : alprostadil (MUSE° intra uréthrale, EDEX° injection dans les corps caverneux)

6 - INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

On peut les associer avec les bêtabloquants, les digitaliques, les inhibiteurs calciques, les diurétiques, les antihypertenseurs. Comme vu plus haut, il est déconseillé d'associer un nitré et la molsidomine, mais on peut les alterner sur 24 heures.

7- INDICATIONS

A -INSUFFISANCE CORONARIENNE

La trinitrine est le médicament de la crise angineuse, irremplaçable.

Par contre, le bénéfice d'une administration prolongée de trinitrine ou de dinitrate d'isosorbide sur la mortalité du coronarien n'a pas été démontré.

Traitement de la crise d'angor :

Une bouffée de spray, éventuellement 2, et peut être utilisé préventivement dans une circonstance anginogène. L'action est rapide, en 1 minute.

Il faut savoir que les douleurs spasmodiques d'origine digestive sont aussi soulagées, ce qui enlève sa valeur à ce geste utilisé comme test diagnostique.

Traitement de fond :

Angor d'effort

Angor instable

Angor spontané

Infarctus

B - INSUFFISANCE CARDIAQUE

En dilatant les vaisseaux de capacitance, ils réalisent une véritable saignée interne, si le patient est assis les jambes pendantes. Ils diminuent la dyspnée et la stase pulmonaire, et n'augmentent pas le débit cardiaque. Celui-ci peut même diminuer si la pression capillaire pulmonaire n'était pas augmentée ou en cas d'hypovolémie par déplétion sodée.

- oedème aigu pulmonaire : 2 bouffées d'isosorbide sublingual (ISOCARD°), renouvelé à la demande, associé à du LASILIX* (2 ampoules IV) et éventuellement à 1 cg de chlorhydrate de morphine sous-cutané

- insuffisance ventriculaire gauche à la phase aiguë de l'infarctus

- insuffisance cardiaque chronique : on les a proposés en association avec les IEC ; il faut tenir compte de l'échappement thérapeutique lié à la tachyphylaxie d'une part, et à la rétention hydrosodée d'autre part, justifiant l'association à un diurétique.

Tableau 3		QUELQUES DERIVES NITRES		mg	posologie / j
trinitrine					
sublinguale					
	NATISPRAY°	nébulisation		0,15	
	NATISPRAY°	"" ""		0,30	
	LENITRAL° SPRAY	"" ""		0,40	
orale					
	LENITRAL° 2,5mg	gelule		2,5	2-3
	LENITRAL° 7mg	" "		7,5	2-3
percutanée					
	NITRIDERM° TTS 5mg	patch		5	1
	NITRIDERM° TTS 10mg	" "		10	1
	NITRIDERM° TTS 15mg	“ “		15	1
(DIAFUSOR°,CORDIPATCH°, DISCOTRINE° OPTIZOR° TRINIPATCH°, etc...)					
dinitrate d'isosorbide					
sublingual					
	ISOCARD° SPRAY	bouffée		1, 25 mg	
oral					
	RISORDAN°20 mg	cp		20	2-3
	LANGORAN°LP 20 mg	"		20	2-3
	LANGORAN°LP 40 mg	"		40	2
	LANGORAN°LP 80 mg	"		60	1
injectable					
	RISORDAN° INJECTABLE	ampoule		10	(de 2 mg / h à 15 mg / h)
mononitrate d'isosorbide					
oral					
	MONICOR° LP 20 mg	gélule		20	2-3
	MONICOR° LP 40 mg	"		40	2
	MONICOR° LP 60 mg	"		60	1
(OXYCARDIN°)					
.....					
molsidomine					
oral					
	CORVASAL°	cp		2	3
	CORVASAL° 4mg	“		4	3
.....					
ACTIVATEURS DES CANAUX POTASSIQUES					
nicorandil					
oral					
	IKOREL°, ADANCOR°	cp		10	2
		cp		20	2

VASODILATEURS ARTERIELS ET ARTERIO-VEINEUX

1 – ARTERIOVEINEUX

1 – 1 nitroprussiate de sodium - NIPRIDE° : ampoule à 50 mg (0,5 à 3 µgrammes / Kg / minute ; ne pas dépasser 8 ; pas plus de 4 heures en solution et protéger de la lumière). Perfuseur électrique indispensable pour assurer une vitesse faible. A une action veino-artérielle, immédiate, avec une demi-vie de quelques minutes, et très puissante. Effet secondaire : céphalée; un collapsus est possible en cas de perfusion trop rapide (mydriase, mort apparente) ; acidose métabolique en cas de surdosage : donc une surveillance soigneuse de la pression artérielle (si possible par voie sanglante), du pH, et un dosage quotidien du taux de thyocyanates (doit rester inférieur à 5 mg pour 100 ml). Indication : poussée hypertensive sévère, dissection aortique++, phase opératoire du phaeochromocytome, avec remplissage vasculaire.

1 – 2 Activateurs des canaux potassiques K⁺ATP (ACP)

- pyridines : *nicorandil* - IKOREL*, ADANCOR* cp à 10 et 20 mg

5mg 2 fois /j - 2 à 7 jours, puis 10 à 40 mg 2 fois /j

Cette molécule est hybride : activateur des canaux K⁺ATP, présents dans la paroi des vaisseaux et le myocarde, et donneur de NO par un radical nitré. Elle associe plusieurs effets :

1) effet vasodilatateur mixte, artériel et veineux, et équilibré

- artériel, diminuant la post charge, par activation des canaux potassiques
dilatation des artères périphériques et des artères coronaires: gros troncs et artérioles résistives
- veineux, par le biais du radical nitré ---> diminuant ainsi la précharge
- responsable d'une stimulation du SRAA, et d'une rétention hydrosodée
- pas de tachycardie réflexe, pas de vol coronaire

2) effet cardioprotecteur par activation des canaux K⁺ATP des mitochondries des myocytes, induisant un préconditionnement ischémique

- pas d'effet dépresseur sur un myocarde sain, diminution de la contractilité du myocarde ischémique Dans l'insuffisance coronarienne:

1) effet antiangineux équivalent à celui des nitrés, inh Ca, β bloquant

- ° par rapport aux nitrés : comme un nitré, mais un petit peu plus : pas de tachyphylaxie marquée, et pas de tolérance croisée avec les nitrés
- ° par rapport aux inh Ca: efficacité comparable, mais pas d'effet inotrope ou dromotrope -, pas de tachycardie réflexe, et pas d'oedèmes des membres inférieurs aussi marqués
- ° par rapport aux β bloquants : efficacité comparable

2) mais de plus, réduction de mortalité dans une étude récente (IONA) à 20mg x 2 /j

Association possible avec β bloquant, diurétique, nitré, inhibiteur Ca⁺⁺ de type mixte

Effets secondaires de type nitré et inh Ca⁺⁺ : céphalées, prévenues par une posologie de départ à 5 mg x 2 / j . Possibles ulcérations anales et buccales.

Contre indication formelle : l'utilisation concomitante de sildénafil, tadalafil et vardenafil là encore.

Indication : prévention de l'angor d'effort en monothérapie ou en association à un inhibiteur Ca⁺⁺ de type mixte ou un nitré

1 – 3 iloprost - ILOMEDINE°

: ampoules de 1 ml à 0,1 mg ;
0,5 à 2 ng / kg /min pour une perfusion de 6h/j.

Analogue de la prostacycline; dilatation artériolaire et veinulaire, diminution de l'agrégation plaquettaire. Indication : traitement des manifestations ischémiques sévères de la thromboangéite oblitérante

2 - ARTERIELS

prazosine, urapidil (Cf. cours alpha 1 BLOQUANT)

