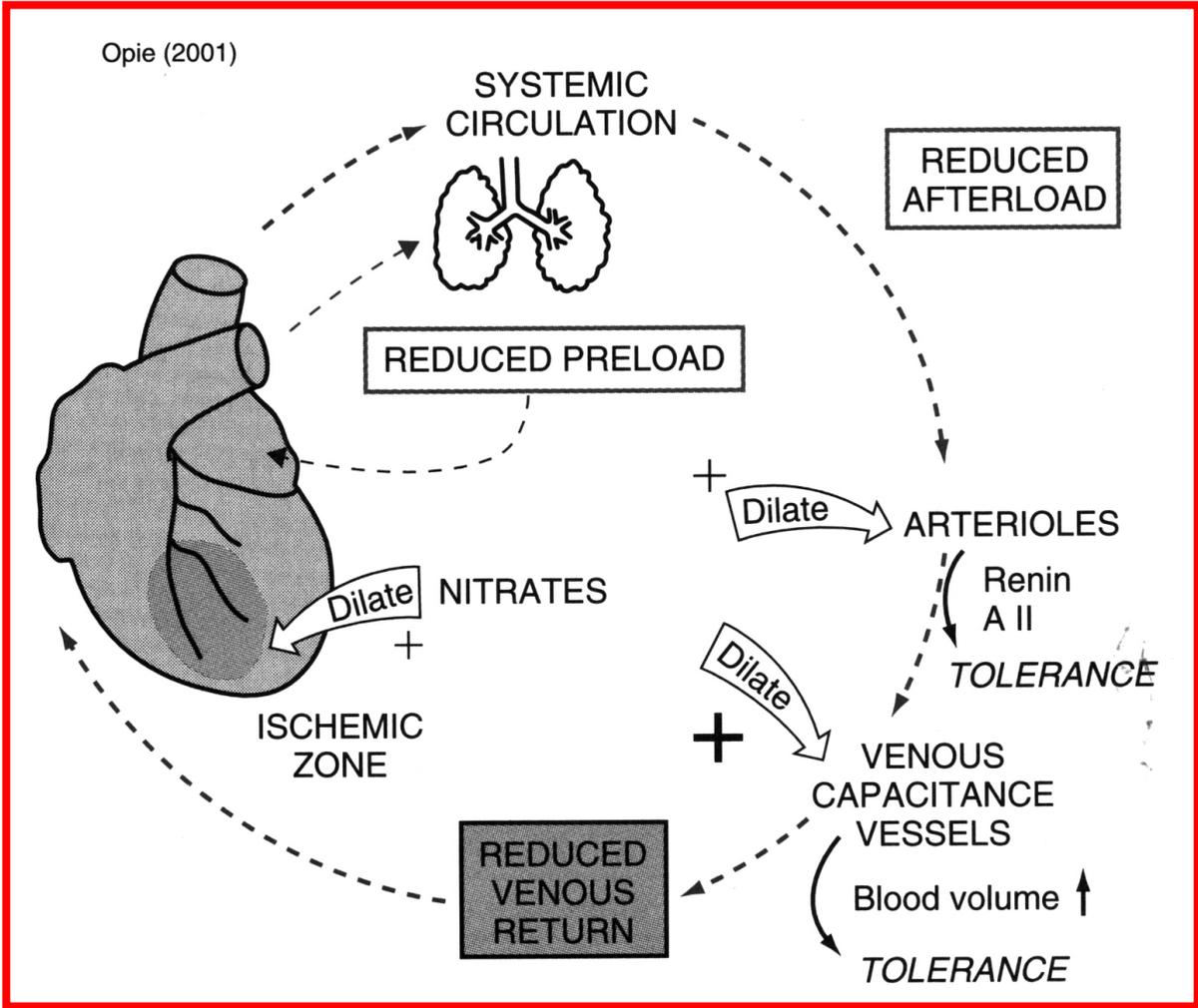
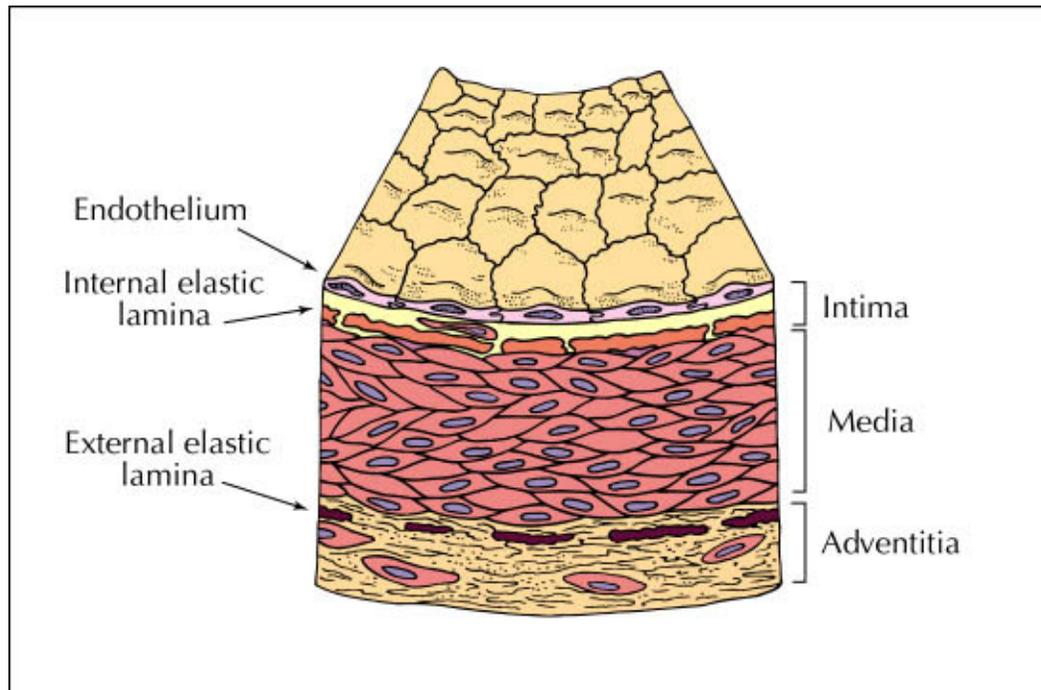
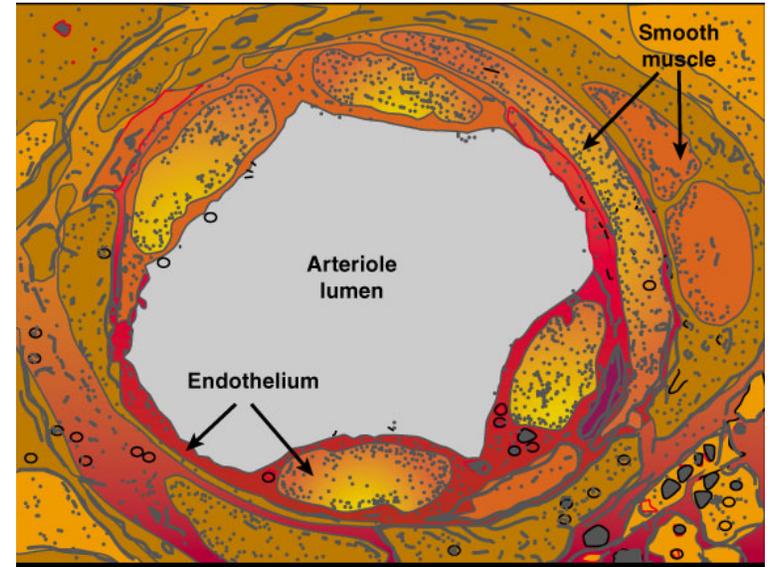
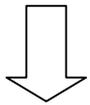


DERIVES NITRES ET DONNEURS DE NO

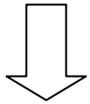




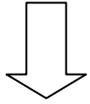
L'endothélium vasculaire est un organe



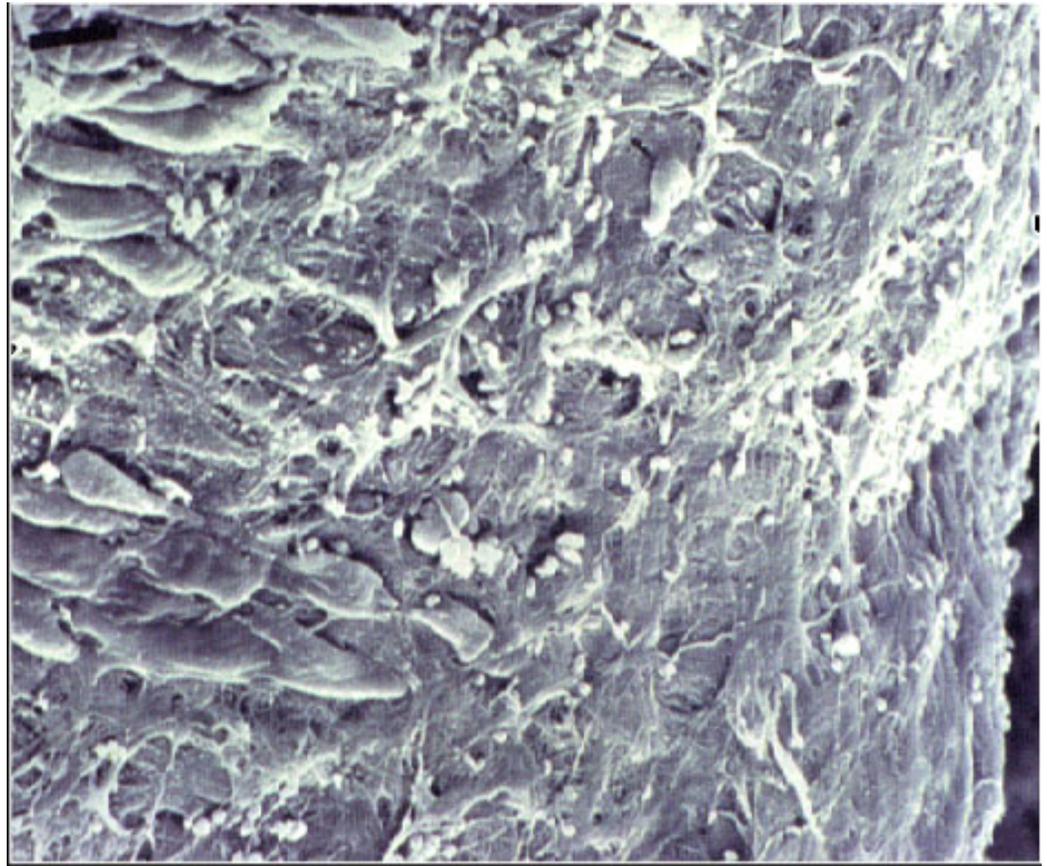
1 X 10¹² cellules



1.5 - 1.8 kg



4-6 terrains de tennis



Principales fonctions de l'endothélium:

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

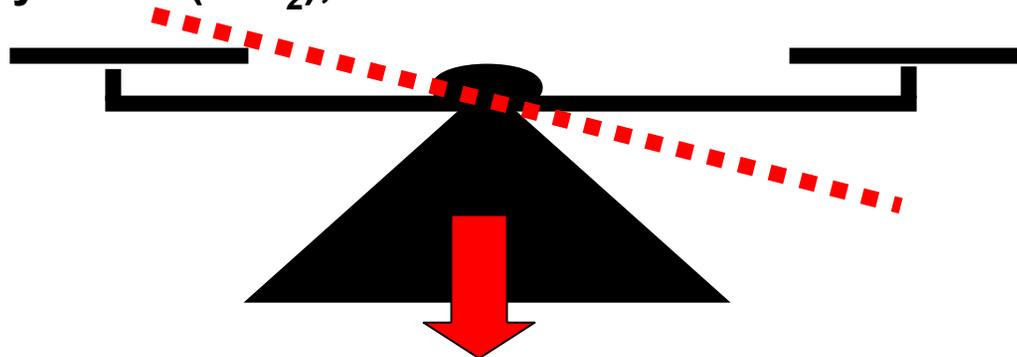
assurées par un équilibre entre différents médiateurs

Vasodilatateurs

- NO (Monoxyde d'azote)
- EDHF (facteur hyperpolarisant)
- Prostacyclines (PGI₂),...

Vasoconstricteurs

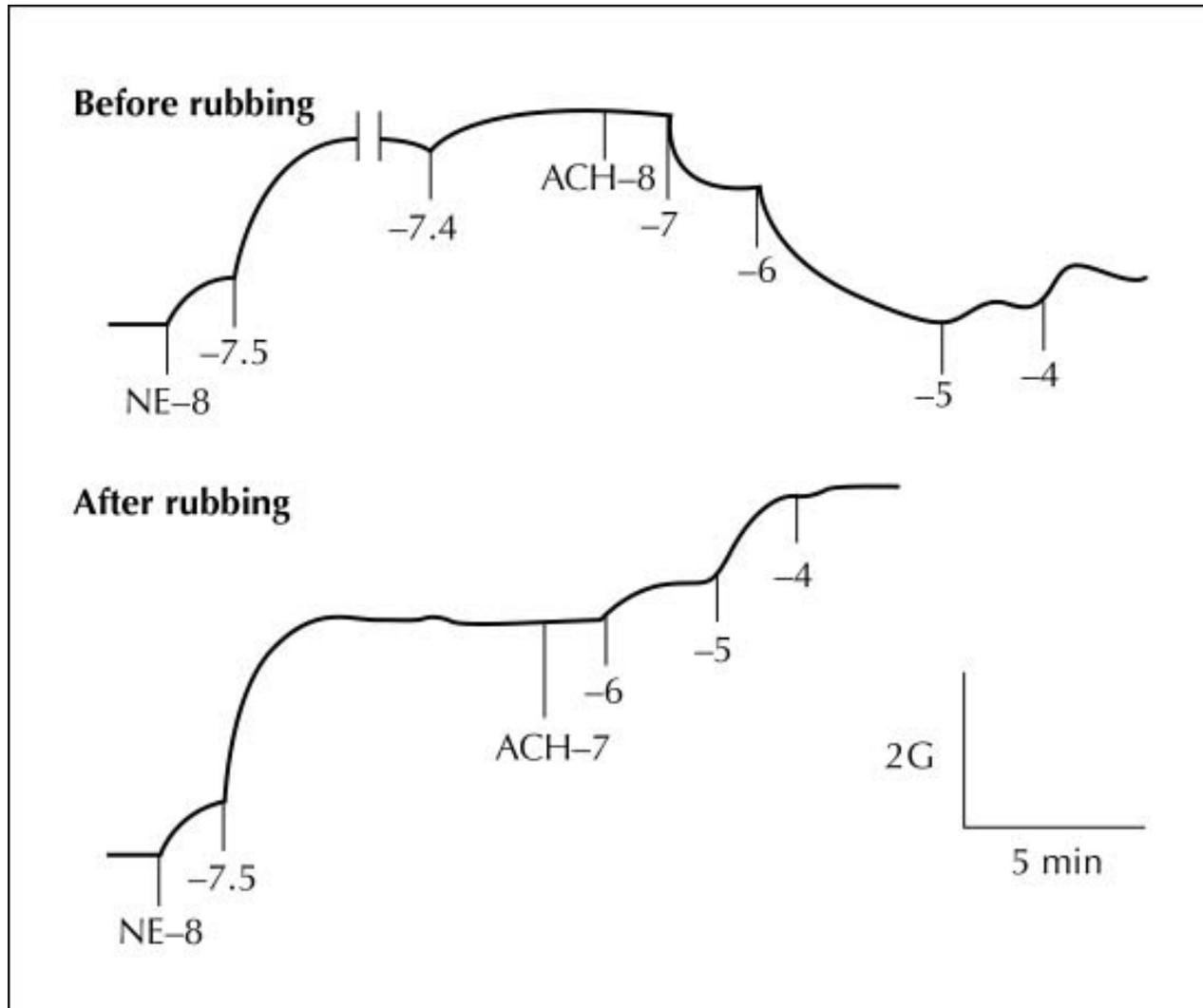
- Endothéline
- Angiotensine II
- Thromboxane A₂, ...

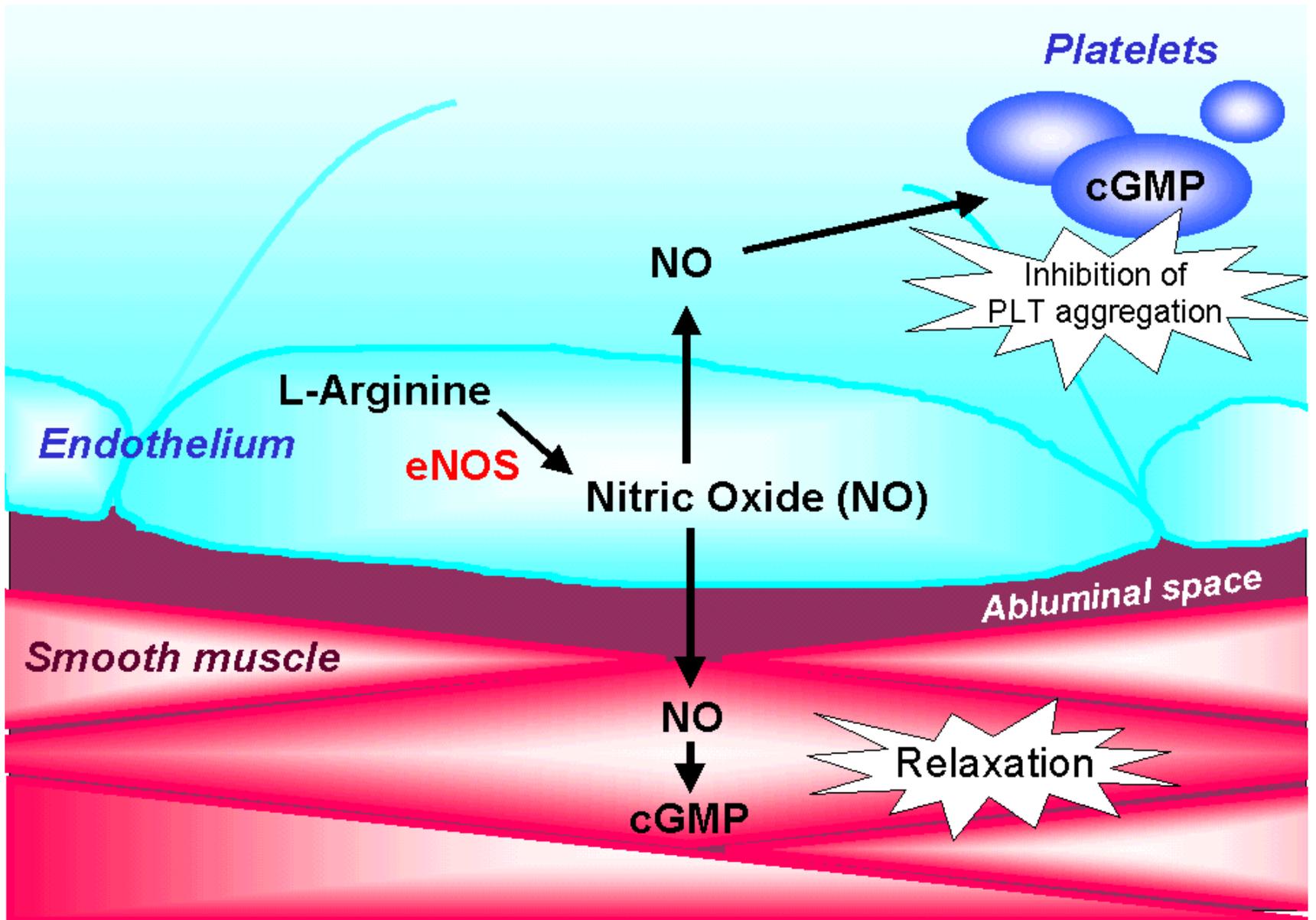


Dysfonction endothéliale

associée à athérosclérose, hypertension, diabète, ...

Prix Nobel de Médecine 1998





PHYSIOLOGIE

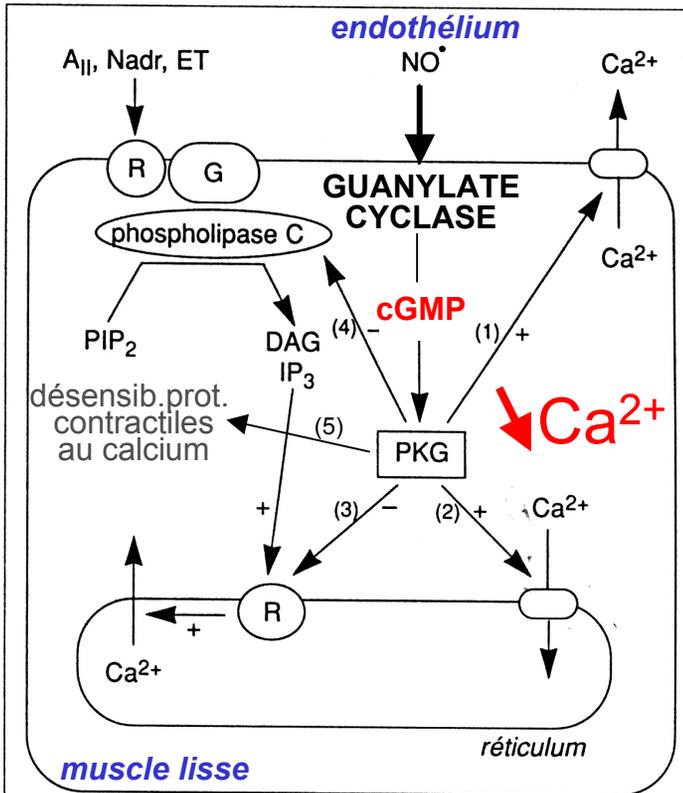


Figure 14.4 : Mécanismes présumés des effets relaxants musculaires lisses du GMPc et de la PKG.
 1, stimulation de l'extrusion de Ca^{2+} vers le milieu extracellulaire ; 2, stimulation du recaptage de Ca^{2+} par le réticulum ; 3, inhibition de la libération de Ca^{2+} à partir des réserves du réticulum, 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

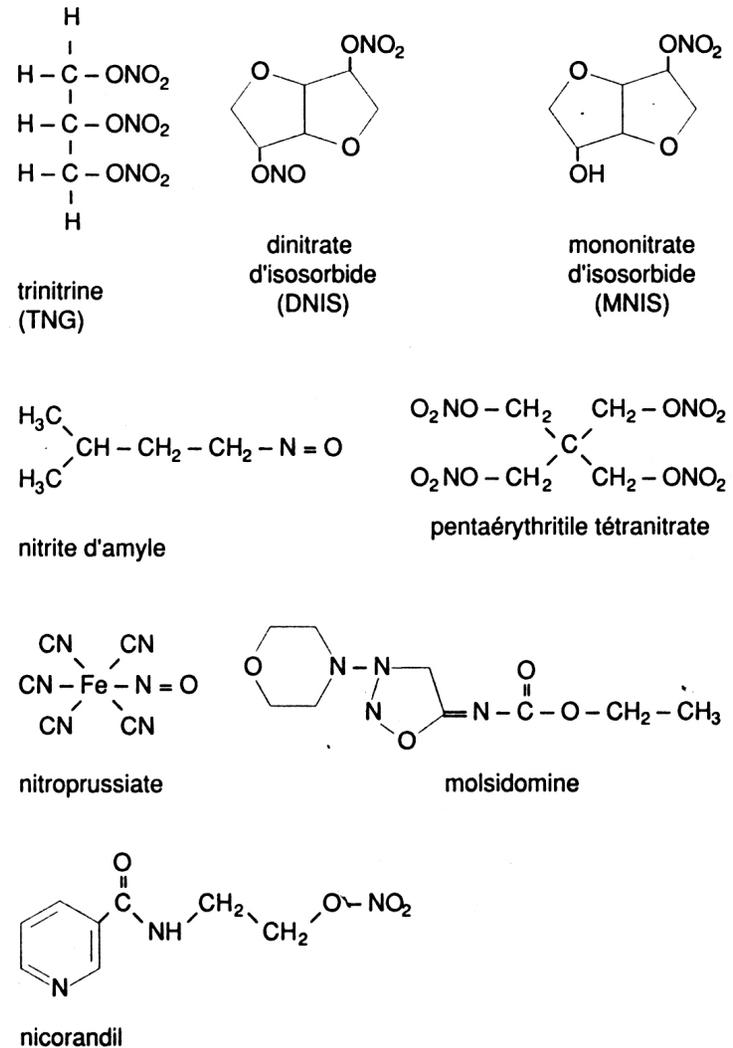
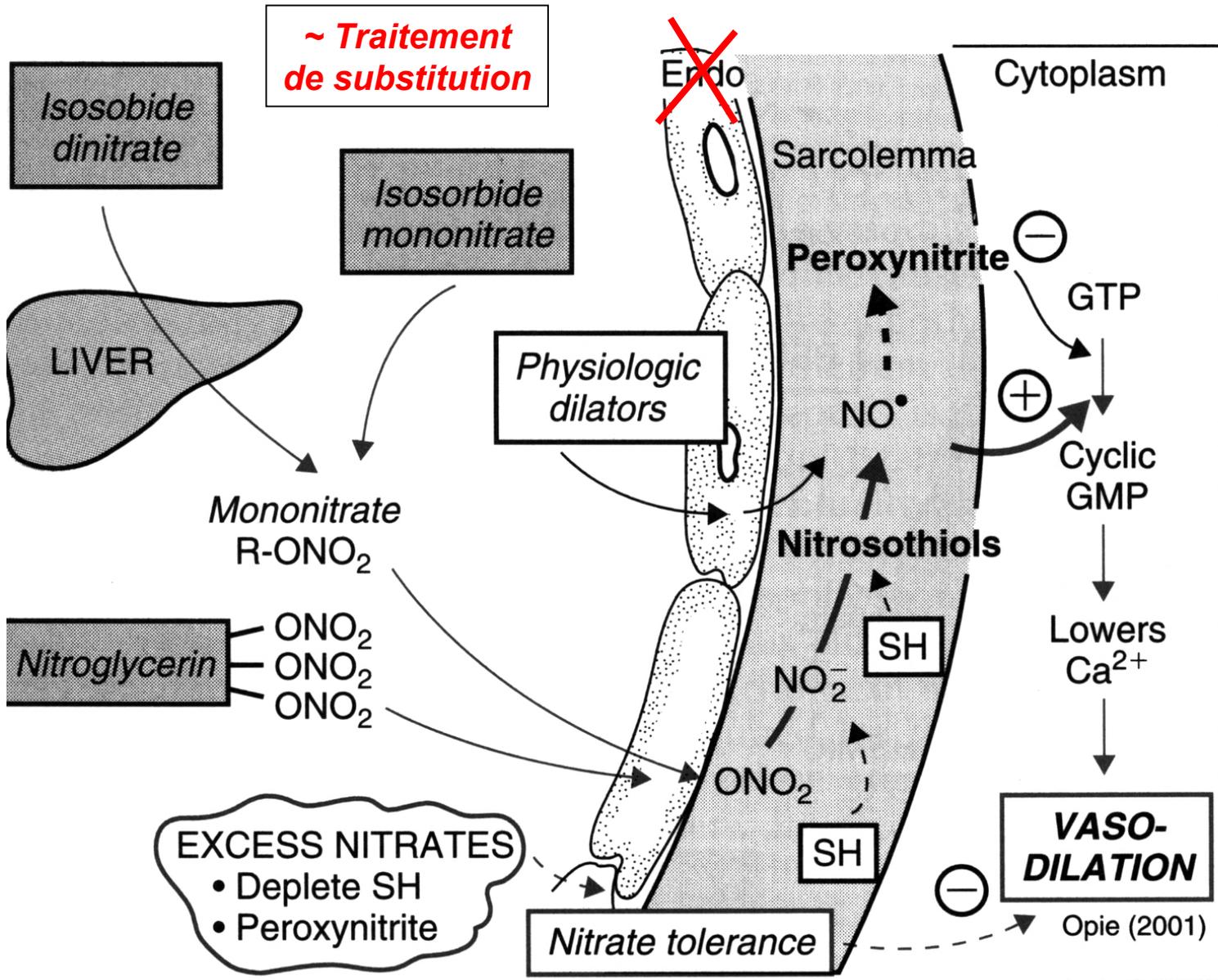
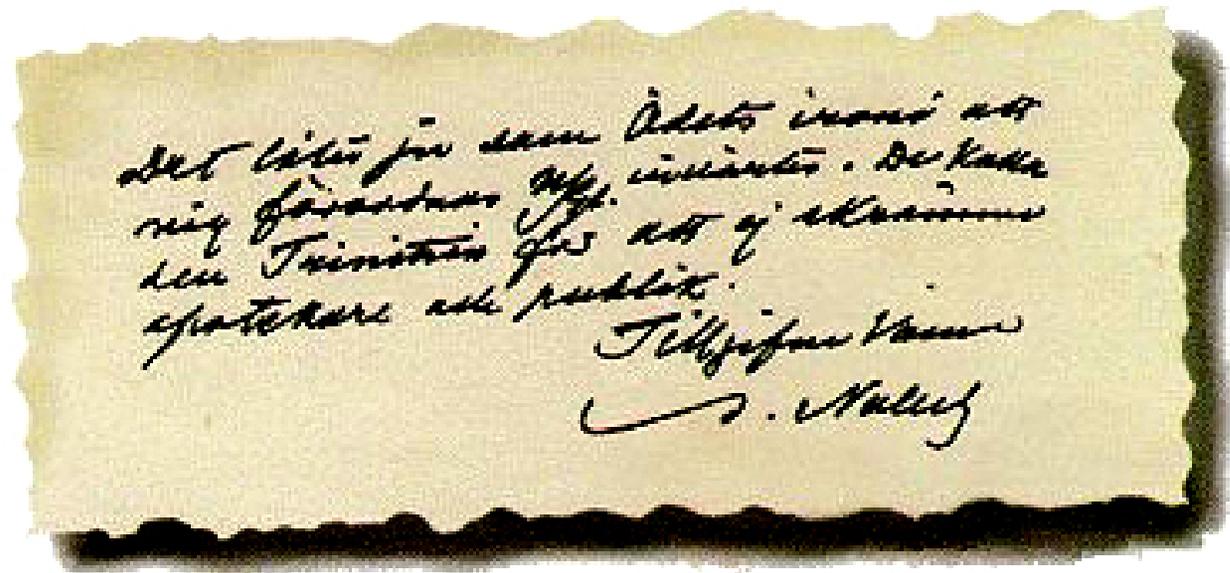


Figure 14.1 : Structure chimique des dérivés nitrés et des donneurs de NO.

NITRATE MECHANISMS



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"

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 ($R-SH + \text{Nitrés} \rightarrow R-S-NO$).

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

*Bien que les artères de $\phi < 100 \mu m$ 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 \Rightarrow probable manque de gr. -SH*

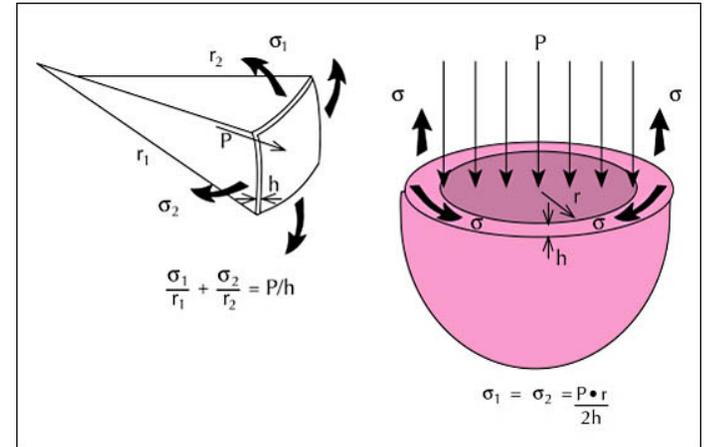
Production de NO par la molsidomine (Corvaton, Corvatard).

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 superoxyde qui accélère la dégradation du NO

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

Coeur:

- force = pression
- longueur = volume
- travail = pression X volume (loi de Starling)



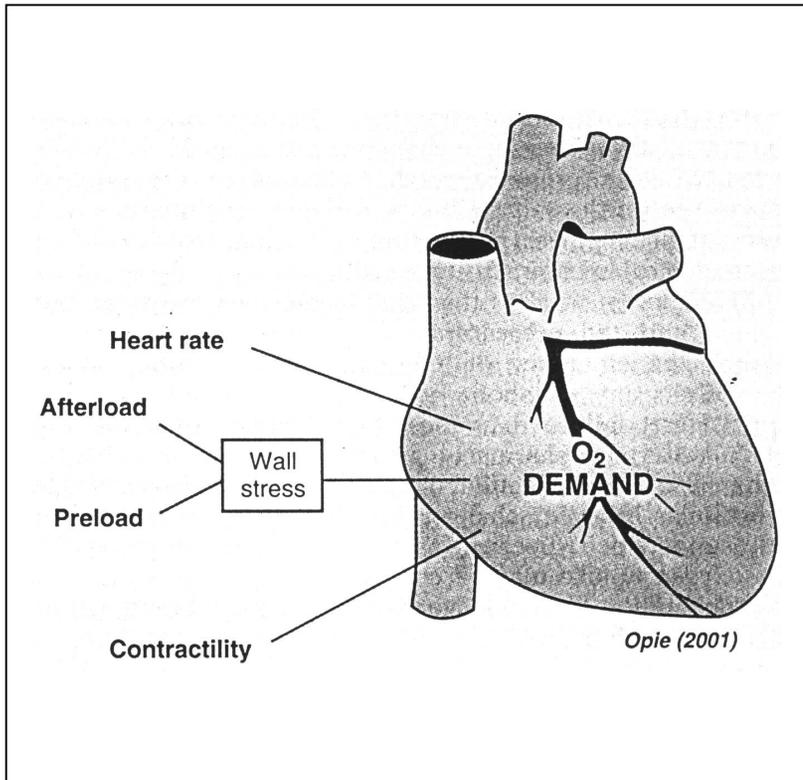
Besoins en O_2 du muscle cardiaque assurés par les artères coronaires
--> si apports en O_2 insuffisant: 'angine de poitrine'

Pour y remédier (correction ou prévention):

- soit décharger le coeur pour \downarrow 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 Pharmacologiques :

Effets sur la circulation systémique :

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

- vasodilatation veineuse (>> artérielle) → « stockage du sang veineux splanchnique et des membres inf./sup. → ↓↓ précharge → ↓↓ pression télédiastolique D/G → ↓↓ travail cardiaque → ↓↓ consommation myocardique en O₂ (MVO₂).

- 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 avec ↓↓ résistance périphérique totale et ↓↓ pression artérielle → ↓↓ postcharge mais !! désactivation des baroréflexes et tachycardie réflexe

Effets sur la circulation coronaire :

1. *Aux faibles concentrations (pas de changement du débit coronaire total):*

- Effet direct : vasodilatation des gros troncs coronaires épicardiques (+ effets anti-spastiques) → cc. surtout les artères saines/collatérales et l'arc sain des artères avec sténoses excentrées
- Effet indirect : ↓↓ précharge → ↓↓ pression pariétale intraventriculaire → ↑↑ perfusion coronaires des zones sous-endocardiques
→ redistribution vers les territoires ischémiques

2. *Aux plus fortes concentrations :*

- vasodilatation des artères coronaires de résistance → ↑↑ débit coronaire mais pas d'effet « de stealing » coronaire, e.g. pas de redistribution vers les territoires sains (vs ischémiques). Explication : ↓↓ MVO₂ → ↑↑ résistance coronaire par auto-régulation métabolique

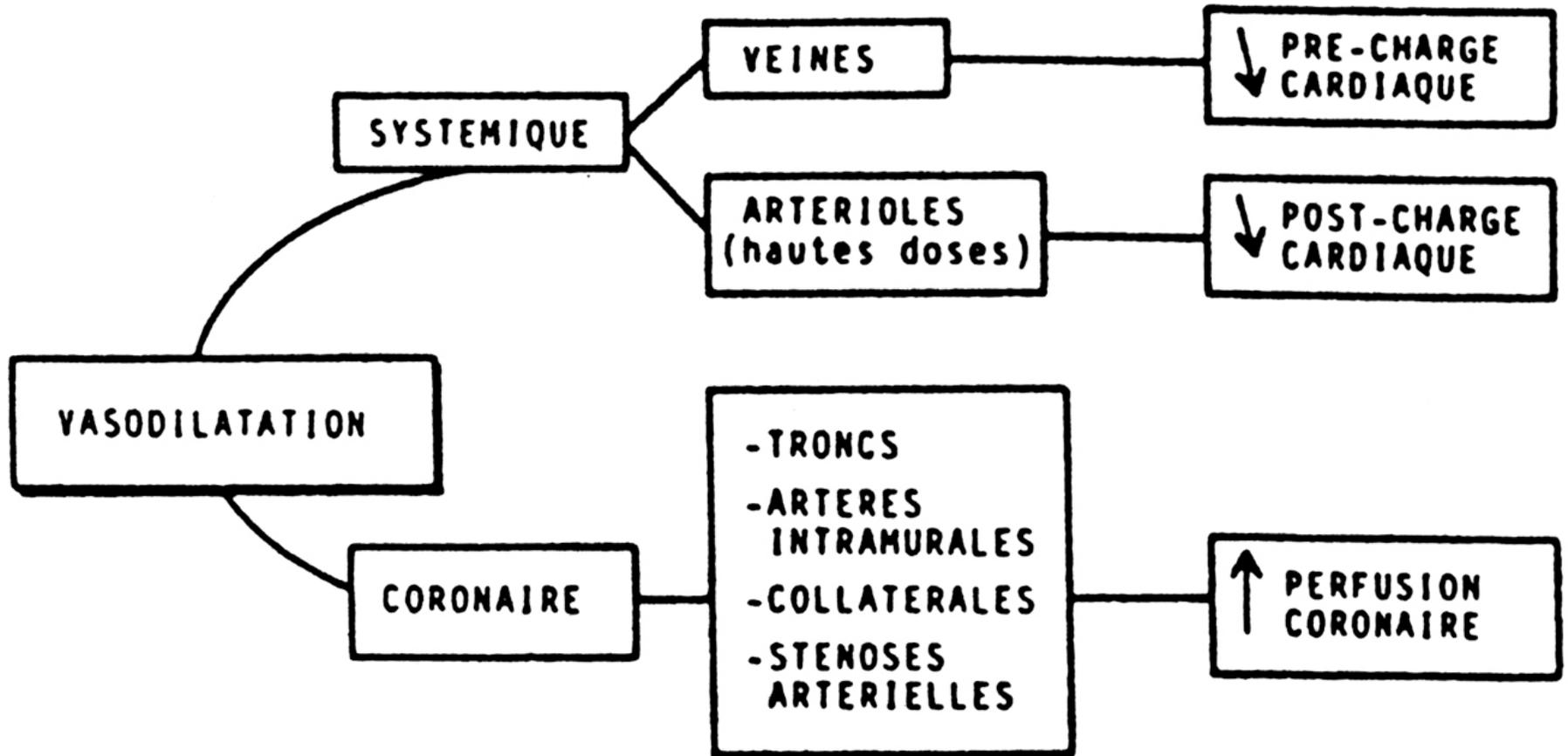


Figure 2. Sites d'action et effets hémodynamiques des dérivés nitrés.

INDICATIONS (et formes galéniques) :

1. Insuffisance coronaire :

= déséquilibre entre apports sanguins et besoins métaboliques du myocarde
→ via effets vasodilatateurs directs et indirects + ↓ MVO₂

• Crise angineuse :

- 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 2ème prise peut être effectuée ; si résistance persiste : hospitalisation urgente, risque d'infarctus
- Prophylaxie avt tte situation capable de déclencher une crise

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

• Angor stable :

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 / Angor de Prinzmetal:**

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

- **Angor instable :**

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 adrénurgiques) 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.

- **Infarctus :**

Jusqu'à fin 70tes : pas utilisés car effets hypotenseurs et tachycardisants

Aujourd'hui : surveillance hémodynamique d'une administration IV → adaptation posologique limitant les effets systémiques → ↓ douleur, effets anti-arythmiques, ↓ taille infarctus, ↓ mortalité.

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 avec les diurétiques de l'anse.

3. Crise hypertensive

nitroprussiate de sodium sous surveillance clinique (pas de tachyphylaxie mais rétention sodée lq administré pendant plusieurs jours)

Tolérance aux dérivés nitrés:

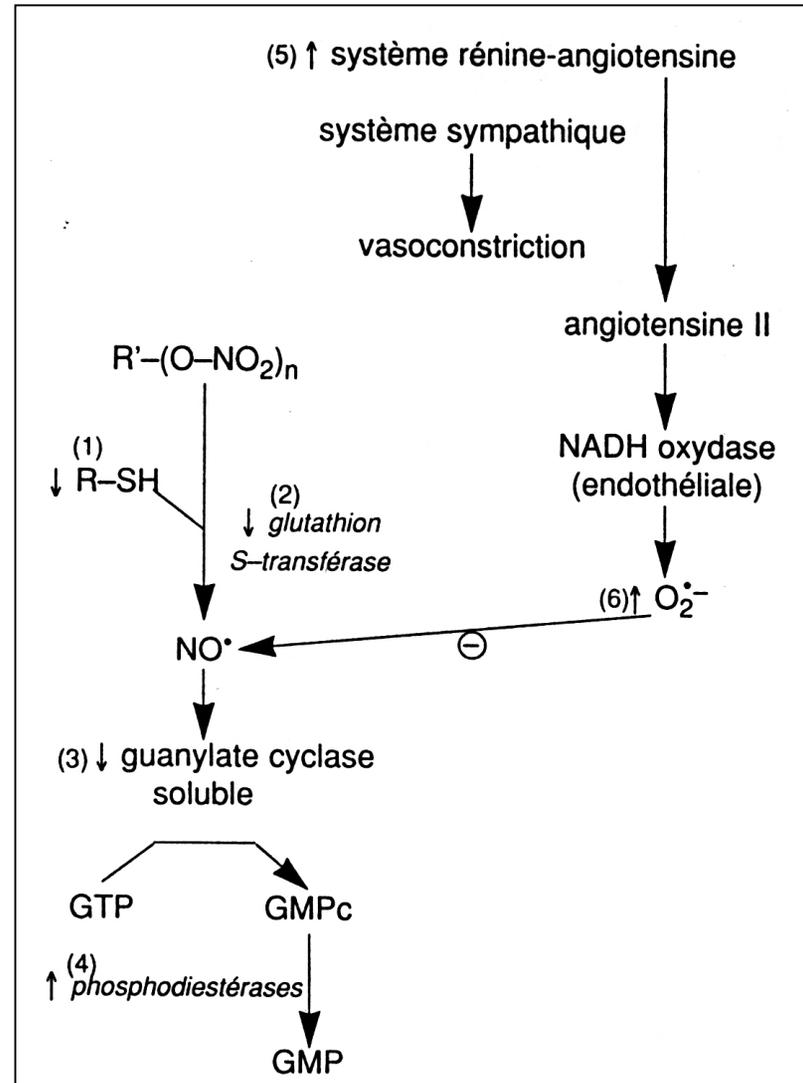
= diminution des effets pharmacologiques lors d'une administration prolongée

Historique: céphalées de début de semaine des ouvriers travaillant dans les usines de production de NG

Clinique: variable, dépend de la nature de la substance et de sa posologie

Mécanismes:

- diminution de la biotransformation (↓ cofacteurs R-SH **(1)**, effet 'métabolite' **(2)**)
- diminution de la sensibilité de la guanylate cyclase **(3)** ou augmentation de l'activité des phosphodiésterases **(4)**
- Hypothèse ROS : inactivation du NO par $O_2^{\cdot-}$ produit par la NADH oxydase (dont l'expression est augmentée par l'All) + effets inhib. des peroxy-nitrites sur GC)
- Hypothèse neuro-humonale: *Pseudo-tolérance* par augmentation du tonus vasoconstricteur (contre-régulation) **(5)** et *tolérance vraie* par augmentation du stress oxydatif **(6)**.



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

- céphalées, bouffées vasomotrices
- hypotension orthostatique (conseiller de prendre le médicament en position assise ou couchée)
- méthémoglobinémie (par oxydation du fer de l'hémoglobine); risque limité à association médicam. (sulfamides par ex.) et déficience congénitale

Contre-indications:

- Hypotension; états de choc
- Sildenafil (Viagra®)
= inhibiteur
de phosphodiesterase
⇒ NO +++
(hypotension grave,
parfois fatale)

