

# Les anti angoreux

= Médicaments anti ischémiques

## I. Dérivés nitrés :

### 1. Les différentes molécules :

#### 1.1. Dérivés nitrés d'action rapide et courte voie perlinguale :

- Isorbide dinitrate : ISOCARD<sup>®</sup> (sol sublinguale Spray/20ml)
- Trinitrine : LENITRAL SPRAY<sup>®</sup> (sol p pulv endobuccale) TRINITRINE SIMPLE LALEUF<sup>®</sup> (pilule enrobée).

#### 1.2. Dérivés nitrés d'action prolongée :

- Voie orale : Isosorbide dinitrate (LANGORAN LP<sup>®</sup>, RISORDAN<sup>®</sup>); Isosorbide mononitrate: (MONICOR LP<sup>®</sup>), Pentaérythritol tétranitrate (NITRODEX CHRONULES<sup>®</sup>)
- Dispositifs transdermiques : Trinitrine (CORDIPATCH<sup>®</sup>)

### 2. Mécanisme d'action :

Métabolisés sur place avec libération de NO<sub>2</sub> intracellulaire. Le NO<sub>2</sub> est converti en NO qui active la guanylate cyclase qui produit à son tour du GMPc. Le GMPc est responsable de la relaxation musculaire probablement par la déphosphorylation de chaînes légères de myosine et par diminution du Ca<sup>++</sup>

| Propriétés pharmacologiques   | Effets indésirables  | Indications  | Contre Indications  | Interactions  |
|---|--|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Vasodilatation coronaire</b> (amélioration de la perfusion)</li> <li>• <b>Vasodilatation veineuse</b> : réduction de la précharge grâce une réduction du retour veineux ;</li> <li>• <b>Vasodilatation artérielle (à fortes doses)</b></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Hypotension orthostatique</b> : Par vasodilatation artérielle périphérique, Potentialisée par les anti hypertenseurs Surtout en début de traitement</li> <li>- <b>Tachycardie réflexe</b></li> <li>- <b>Céphalées</b> (vasodilatation cérébrale)</li> <li>- <b>Troubles digestifs</b> : nausées, vomissements</li> <li>- <b>Échappement thérapeutique</b> : diminution des effets lors d'une utilisation prolongée traitement discontinu (intervalle libre de 12 h la nuit)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Crise d'angor (SPRAY, injectable)</li> <li>- Traitement préventif de la crise d'angor : (Formes orales à libération immédiate, à libération prolongée, Voie transdermique)</li> <li>- Traitement de l'angor instable (formes IV : RISORDAN<sup>®</sup>)</li> <li>- Autres : insuffisance cardiaque, OAP, levée d'un spasme coronaire</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiomyopathie obstructive</li> <li>• Choc, collapsus</li> <li>• Anémie sévère</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vasodilatateurs, anti-hypertenseurs, diurétiques : majoration du risque d'hypotension</li> <li>- Sildénafil</li> </ul> |

## II. Apparentés aux dérivés nitrés : Molsidomine

| Propriétés   | Pharmacocinétique   | Effets indésirables   |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ C'est un apparenté des dérivés nitrés (propriétés pharmacologiques voisines)</li> <li>➤ Utilisé par voie orale ou sublinguale</li> <li>➤ Pas de phénomène de tolérance.</li> <li>➤ La Molsidomine se transforme en un métabolite actif (linsidomine).</li> <li>➤ 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.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Absorption intestinale très rapide et très bonne (voie orale et sublinguale)</li> <li>➤ Important effet de premier passage hépatique</li> <li>➤ Transformée en métabolites actifs de demi-vie plus longue</li> <li>➤ Entièrement excrétée par voie urinaire</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• De faible intensité : céphalées, épisodes d'hypotension orthostatique</li> <li>• Fréquents vertiges, et troubles digestifs,</li> <li>• Rare asthénie, et troubles du sommeil.</li> <li>• Contre-indiquée en cas d'hypotension marquée.</li> <li>• Potentiellement carcinogène</li> </ul> |

**III. Bêta-bloquants :**

| Mécanisme d'action  | Propriétés pharmacologiques   | Indications  | Effets secondaires  |
|---|---|--|---|
| Antagonistes compétitifs des catécholamines au niveau des récepteurs bêta-adrénergiques, notamment du cœur, des vaisseaux et des bronches | <p><b>a. Effets cardiaques :</b><br/>           ✓ <u>Effet Inotrope - , Chronotrope - , Dromotrope -</u><br/>           ✓ <u>Diminution du débit cardiaque</u><br/>           → <u>Réduction de la consommation en oxygène du myocarde</u></p> <p><b>b. Effets extra- cardiaques :</b> Blocage des récepteurs bêta 2 : vasoconstriction, broncho-constriction, hypoglycémie.</p> <p><b>c. Cardio sélectivité ou bêta 1 sélectivité relative :</b> limite les effets liés au blocage des récepteurs bêta 2 (vasoconstriction, broncho-constriction, hypoglycémie)</p> <p><b>d. Activité sympathomimétique intrinsèque (ASI) ou activité bêta agoniste partielle :</b> Dans l'angor, privilégier un bêta bloquant sans ASI afin d'obtenir un important effet bradycardisant</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prophylaxie des crises d'angor (angor chronique stable)</li> <li>• Hypertension artérielle</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Asthénie</li> <li>➢ Insuffisance cardiaque</li> <li>➢ BAV</li> <li>➢ Hypotension</li> <li>➢ Bêta 2 : (Crise d'asthme, Vasoconstriction, Hypoglycémie (attention ++ chez le diabétique))</li> <li>➢ Passage BHE : insomnie, cauchemars</li> </ul> |

**IV. Antagonistes calciques:**

| Mécanisme d'action   | Propriétés pharmacologiques   | Effets indésirables   | Indications                             |
|--|---|---|---|
| <p>Inhibiteurs des canaux calciques lents L, ce qui empêchent la pénétration intracellulaire du calcium et donc la contraction musculaire</p> <p>➢ <b>Molécules à tropisme cardiaque :</b><br/>           Diltiazem, vérapamil, bépridil effet inotrope négatif.</p> <p>➢ <b>Molécules à tropisme vasculaire :</b><br/>           Dihydropyridines : Provoquant une relaxation et une vasodilatation</p> | <p><b>○ Diltiazem, Vérapamil :</b> inotrope -, chronotrope -, ralentissement de la conduction nodale. Effet antiangoreux, antihypertenseur et antiarythmique</p> <p><b>○ Bépridil :</b> effet antiangoreux et antiarythmique</p> <p><b>○ Dihydropyridines :</b> (ex. nifédipine, amlodipine) : effet vasodilatateur artériel sans effet inotrope négatif et chronotrope négatif</p> | <p><b>Diltiazem et Verapamil :</b><br/>           Oedèmes par vasodilatation périphérique, Bradycardie, BAV, Hypotension</p> <p><b>Dihydropyridines :</b><br/>           Oedèmes, céphalées, flush, hypotension</p> | Traitement préventif des crises d'angor |

**V. Activateurs des canaux potassiques (Nicorandil) :**

| Mécanisme d'action :  | Propriétés pharmacologiques   | Indications                             | Contre indications  | Effet indésirables  |
|---|---|---|---|---|
| Activation de l'ouverture des canaux potassiques sortie du potassium (Accélération de la repolarisation et diminution de l'entrée du calcium) | <p>-Vasodilatation artérielle et coronaire (réduction de la post charge)</p> <p>-Vasodilatation veineuse (réduction de la pré charge)</p> <p>-Pas de diminution de la contractilité cardiaque</p> | Traitement préventif des crises d'angor | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotension</li> <li>• Insuffisance ventriculaire gauche</li> <li>• Etat de choc cardiogénique</li> <li>• Association au Sildenafil (VIAGRA®)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Céphalées</li> <li>• Vertiges, asthénie</li> <li>• Troubles digestifs</li> <li>• Hypotension, tachycardie reflexe</li> </ul> |

**VI. Amiodarone :****1. propriétés :**

- Possède un effet sur les canaux potassiques
- Effet  $\beta$ -bloquant avec une diminution des résistances périphériques
- A une action anti-arythmique

**2. Pharmacocinétique:**

- Très lipophile
- Longue demi-vie (1 mois)

**3. Effets indésirables**

Contient de l'iode: interférence avec le traitement de la thyroïde

**VII. Stratégies thérapeutiques :****1. Traitement médicamenteux de la crise angineuse**

Les dérivés nitrés restent les médicaments de choix du traitement de la crise. La trinitrine est administrée dans ce cas par voie sublinguale; permet de réduire la douleur en 2 à 6 minutes.

**2. Stratégie de prise en charge d'un angor stable**

Le traitement de l'angor stable doit débuter par une monothérapie. En absence de contre- indications, les **bétabloquants** sont prescrits en première intention. Les inhibiteurs calciques peuvent être préférés dans quelques situations comme :

- Des douleurs angineuses au repos ;
- Une contre- indication aux bétabloquants ;
- L'association angor/diabète

En cas d'échec a la monothérapie, une association doit être envisagée.

- Les associations les plus étudiées sont les associations bétabloquant/ inhibiteur calcique non bradycardisant.

-  $\beta$ -bloquant + Vérapamil ou diltiazem= Risque de bradycardie excessif, de bloc auriculo-ventriculaire ou d'insuffisance cardiaque.

En cas d'échec, les activateurs des canaux potassiques peuvent être ajouter au traitement. L'amiodarone peut être également utilisée en particulier en cas de troubles du rythme associés.

En cas de résistance au traitement, une trithérapie doit être envisagée comprenant l'association: **Bétabloquant / Inhibiteur calcique / Dérivé nitré** (Augmentation de l'incidence des effets secondaires)

**3. Stratégie de prise en charge d'un angor instable**

Le traitement est une thérapeutique d'urgence et nécessite l'**hospitalisation** du patient en service de réanimation cardiovasculaire.

- Un traitement anti thrombotique et un traitement anti- ischémique est mis en place dans le but de stabiliser le patient.
- La prescription en première intention de beta-bloquants et de dérivés nitrés, en IV. Un inhibiteur calcique (diltiazem ou vérapamil) peut être ajouté ou utilisé quand les BB sont contre---indiqués.

**4. Stratégie thérapeutique dans l'angor de Prinzmetal :** Les inhibiteurs calciques sont les médicaments de première intention.

En cas d'échec, l'addition de deux inhibiteur calciques peut être envisagée, comme les associations **Nifédipine- Diltiazem** et **Nifédipine- Verapamil**. Une association anticalcique- dérive nitré peut aussi être prescrite.