

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Faculté de médecine de Constantine

Département de médecine

Module de cardiologie 1^{ère} année résidanat de médecine interne

Pr MERGHIT

Maitre de conférences A en cardiologie

Hôpital militaire CDT Abdel Ali Benbaatouche

LES VASO DILATATEURS (Dérivés nitres et anti calciques)

Année universitaire 2021-2022

LES OBJECTIFS PEDAGOGIQUES DU COURS

Le 1^{er} objectif pédagogique : connaître les principales classes thérapeutiques ainsi que la pharmacocinétique des vaso dilatateurs

Le 2^{ème} objectif pédagogique : connaître les principales indications des vaso dilatateurs

LES DERIVES NITRES

I. DEFINITION :

Ce sont des vasodilatateurs endothélium dépendants. L'utilisation des dérivés nitrés, a été éclairée par la mise en évidence, tant au cours de la maladie coronarienne que de l'insuffisance cardiaque, d'une anomalie de la vasodilatation endothélium dépendante, secondaire à un déficit en oxyde nitrique (NO). En effet, ces substances contiennent toutes dans leur structure chimique un ou plusieurs groupements NO capables d'activer directement la guanylate cyclase soluble du muscle lisse vasculaire et d'entraîner sa relaxation.

II. PHARMACOCINETIQUE :

Trinitrine :

- Absorption rapide et excellente car elle est liposoluble.
- Elle peut être administrée par voie orale, sublinguale, IV, ou transcutanée.
- Métabolisme hépatique
- Demi-vie courte.

Dinitrate d'isosorbide :

- Demi-vie plus longue.

III- PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES :

L'effet vasodilatateur des dérivés nitrés prédomine au niveau de la circulation veineuse. Au niveau de la circulation artérielle, leur action est fonction du calibre des vaisseaux. Ils dilatent de manière remarquable les gros troncs vasculaires, ou artères de conductance, alors que leur effet relaxant au niveau des artères de résistance est beaucoup plus limité.

IV. MECANISME D'ACTION :

Dérivés nitrés :

- Libération de NO après réduction par des groupements SH.
- L'épuisement de la capacité métabolique (déplétion en groupements SH) de l'organisme à réduire ces substrats est à l'origine du phénomène de tolérance (Tachyphylaxie)
- Nécessité de fenêtres thérapeutiques

Molsidomine :

- Son métabolite actif (le Sin1) est un donneur direct de NO.
- Pas de tachyphylaxie.
- Ne nécessite pas de fenêtres thérapeutiques.

Nicorandil :

- C'est un agoniste des canaux potassique ATP dépendants et un donneur de NO.
- Le NO stimule la guanylate cyclase du muscle lisse vasculaire entraînant une augmentation du taux de GMPc intracellulaire.
- Il s'ensuit une vasodilatation par diminution de la disponibilité du calcium intracellulaire.

V. EFFETS SECONDAIRES :

- Céphalées et bouffées vasomotrices. Elles sont d'autant plus fréquentes que la posologie est élevée.
- Hypotension

VI. CONTRE-INDICATIONS :

- Cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHO)
- Rétrécissement aortique serré.

-Association avec le Sildénafil (Viagra) car risque d'hypotension : Un intervalle de 24 heures doit être respecté.

VII. INDICATIONS :

INSUFFISANCE CORONAIRE

Le traitement de la crise d'angine de poitrine repose sur l'usage de la trinitrine sublinguale. L'efficacité de ce traitement ponctuel constitue un critère diagnostique. L'administration sublinguale du médicament s'effectue soit par dragée, soit par spray.

Dans l'angor stable :

L'utilisation des dérivés nitrés au long cours peut prévenir la survenue de crises d'angor et élève les seuils ischémiques et angineux à l'effort. L'administration peut se faire par voie orale ou percutanée.

Au cours de l'angor instable :

Les dérivés nitrés administrés par voie intraveineuse font partie intégrante du traitement. Ils sont débutés à posologie modérée, de l'ordre de 1 mg/h pour la trinitrine, 1,5 à 2 mg/h pour le dinitrate d'isosorbide.

À la phase aiguë de l'infarctus du myocarde :

Les dérivés nitrés, par leurs effets :

- Favorables sur la circulation collatérale.
- La consommation myocardique en oxygène.
- Vasodilatateur sur les gros troncs coronaires

Leur indication est devenue sélective, réservée aux patients présentant :

- Une insuffisance cardiaque.
- Une récurrence angineuse.

Leur administration doit être réalisée par voie intraveineuse, à la seringue électrique, et débiter très précocement. Les posologies initiales doivent être faibles afin de ne pas générer une baisse trop marquée de la pression artérielle systolique, mettant en jeu le baroréflexe qui pourrait stimuler le système nerveux sympathique.

INSUFFISANCE CARDIAQUE

Au cours de l'insuffisance cardiaque aiguë avec œdème pulmonaire, l'administration de dérivés nitrés représente, avec les diurétiques, la base du traitement. Par la voie intraveineuse en débutant à la posologie de 1 mg/h pour la trinitrine ou de 2 mg/h pour le dinitrate d'isosorbide, puis en augmentant progressivement les doses en fonction de l'amélioration fonctionnelle et de l'état hémodynamique.

VII- EFFETS SECONDAIRES ET CONTRE-INDICATIONS

Les effets secondaires des dérivés nitrés sont dominés par :

- les céphalées,
- les bouffées vasomotrices.
- le risque d'hypotension.

Ces effets, dus à l'action vasodilatatrice, sont fréquents à fortes posologies. Cependant, ces effets secondaires, fréquents à l'initiation du traitement, peuvent s'atténuer avec la poursuite du traitement.

III- CONCLUSION

La prescription de dérivés nitrés doit devenir un geste réfléchi et non systématique, tant au cours de la maladie coronaire que de l'insuffisance cardiaque. En urgence, lors des syndromes coronariens aigus ou des poussées d'insuffisance cardiaque, ils restent une des bases de la prise en charge thérapeutique.

En traitement chronique, l'action préférentielle des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des bêtabloquants sur la survie a diminué la place des dérivés nitrés. Ces derniers constituent un traitement symptomatique, efficace tant dans la prévention des crises angineuses que de la dyspnée. L'amélioration fonctionnelle qu'ils induisent, que ce soit au cours de la maladie coronaire ou de l'insuffisance cardiaque, justifie leur large prescription. De plus, au vu de leurs effets bénéfiques sur la fraction d'éjection et la consommation en oxygène à l'effort, leur association est particulièrement intéressante tant avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion qu'avec les bêtabloquants.

LES INHIBITEURS CALCIQUES

I. DÉFINITION :

C'est des substances dont l'effet prédominant est d'inhiber le courant calcique lent entrant de façon dose dépendante et réversible par le calcium.

II. CLASSIFICATION :

À l'intérieur de cette classe hétérogène, on distingue plusieurs familles :

- **Les dihydropyridines** qui possèdent une sélectivité vasculaire marquée ; Chef de file = Nifédipine. Le groupe des DHP comporte :

- Les DHP de première génération : nicardipine (Loxen), nitrendipine (Baypress), et la nimodipine (Nimotop).

- Les DHP de deuxième génération : l'amlodipine (Amlor), l'isradipine (Icaz), la félodipine (Flodil), la lacidipine (Caldine), et la lercanidipine (Zanidip).

- **Les phénylalkylamines** : dont la sélectivité cardiaque est plus importante ; Chef de file = vérapamil

- **Les benzothiazépines** : qui présentent un profil intermédiaire ; Chef de file = Diltiazem

- **le mibéfradil**, non commercialisé, agit préférentiellement sur les canaux de type T à l'inverse des molécules précédentes, bloqueurs préférentiels des canaux de type L,

- **Les dérivés de la pipérazine** (cinnarizine, lidoflazine, flunarizine), ne sont pas utilisés.

- **le bépridil (Cordium)**, antagoniste des canaux calciques et, à des concentrations supérieures, des canaux sodiques rapides, ce qui rend compte de ses propriétés antiarythmiques de classe I.

III. PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES :

C'est des substances dont l'effet prédominant est d'inhiber le courant calcique lent entrant de façon dose dépendante et réversible par le calcium. Puisque l'entrée de calcium à l'intérieur de la cellule est indispensable à la contraction des myocytes cardiaques et des muscles lisses vasculaires, les antagonistes calciques entraînent leur relaxation.

IV. LES DIFFÉRENTS ANTAGONISTES DU CALCIUM :

- Nifédipine Adalate 10 mg, Adalate LP 20 mg, Chronadalate LP 30 mg

- Nitrendipine Baypress 10 et 20 mg

- Amlodipine (Amlor 5 mg, 10 mg)

- Lercanidipine Zanidip, 10 et 20 mg

- Nicardipine (Loxen 20 mg, LP 50 mg)

- Diltiazem (LP 60 mg), Bi-Tildiem 120 mg, Mono-Tildiem LP 300 mg

- Vérapamil (Isoptine 40 mg, 120 mg, LP 240 mg)

V. PHARMACOCINÉTIQUE

- Élimination par biotransformation hépatique puis excrétion urinaire des métabolites.

- Il est ainsi nécessaire de réduire les doses chez le cirrhotique.

- L'insuffisance rénale ne modifie pas de façon majeure la pharmacocinétique des IC

- Demi-vie courte pour les molécules anciennes, nécessitant une administration en plusieurs prises.

- La mise au point galénique des formes à libération prolongée (LP) a permis de diminuer les prises

VI. INDICATIONS :

A. HTA :

- l'effet antihypertenseur des différents antagonistes calciques est voisin

- Leur efficacité antihypertensive est comparable à celle des autres médicaments.

- Ils ont un profil biochimique neutre, en particulier en ce qui concerne la glycémie et les lipides.

-Il n'y a pas de phénomène d'échappement lors de l'administration chronique, ni d'effet rebond à l'arrêt du traitement.

B. Insuffisance coronaire :

- Angor d'effort stable :
- Angor de Prinzmetal :
- Angor instable
- IDM

C. Troubles du rythme

- Le vérapamil et le diltiazem ralentissent la conduction auriculo-ventriculaire.
- Ils sont indiqués dans le traitement curatif et préventif des tachycardies paroxystiques

VIII. EFFETS INDÉSIRABLES :

- Effets liés à une vasodilatation excessive : ils surviennent essentiellement avec les DHP. Tachycardie, palpitations, céphalées et bouffées vasomotrices ou plus simplement rougeur du visage)
- Les oedèmes des chevilles (DHP)
- Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire et dépression myocardique avec le vérapamil et le diltiazem surtout chez les patients dont la fonction cardiaque est altérée.
- La constipation est un effet indésirable fréquent du vérapamil.
- Des hyperplasies gingivales, régressives à l'arrêt du traitement, ont été rapportées avec les DHP et le diltiazem

BIBLIOGRAPHIE :

- 1. Galinier M, Pathak A, Fauvel JM. Dérivés nitrés. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Cardiologie, 11-907-A-10, 2001 : 8p.
- 2. Tamargo Menendez J., Delpon E.: Pharmacologie des dérivés nitrés. *Ann Cardiol Angiol* 1997; 46: pp. 380-390.
- 3. Berdeaux A, Richard V. Les médicaments donneurs de NO en pathologie cardiovasculaire. *Real Cardiol* 1999; (150):23-8.
- 4. Marco J.: Infarctus du myocarde aigu. Grandjbakhch I. Ollivier J.P. Pavie A. Maladie coronaire. Approches stratégiques et thérapeutiques. 1995. Arnette-Blackwell Paris: pp. 265-307.
- 5. Heidenreich P.A., McDonald K.M., Hastie T., Fadel B., Hagan V., Lee B.K., et. al.: Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999; 281: pp. 1927-1936.
- 6. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation : The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: pp. 2999-3054.
- 7. Bounhoure J.P., Galinier M.: Traitement médical à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. 1993. Doin Paris pp. 141-156.
- 8. Fitzgerald L.D., Bennett E.D.: The effects of oral isosorbide 5 mononitrate on mortality following acute myocardial infarction. A multicenter study. *Eur Heart J* 1990; 11: pp. 120-126.
- 9. Jugdutt B.I., Warnica J.J.: Intravenous nitroglycerin therapy to limit myocardial infarct size, expansion, and complications. Effect of timing, dosage, and infarct location. *Circulation* 1988; 78: pp. 906-919.
- 10. Yusuf S., Collins R., MacMahon S., Peto R.: Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1988; 1: pp. 1088-1092.
- 11. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico: GISSI-3 : Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-weeks mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: pp. 1115-1122.
- 12. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico : Six-month effects of early treatment with lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together with-drawn six weeks after acute myocardial infarction: the GISSI-3 Trial. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: pp. 337-344.
- 13. ISIS-4 (fourth international study of infarct survival) collaborative group : A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: pp. 669-685.
- 14. European study of prevention of infarct with molsidomine (ESPRIM) group : The ESPRIM trial: short-term treatment of acute myocardial infarction with molsidomine. *Lancet* 1994; 344: pp. 91-97.
- 15. Parker J.D., Parker J.O.: Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N Engl J Med* 1998; 338: pp. 520-531.
- 16. Münzel T., Bassenge E.: Nitrate tolerance and ACE inhibition. *Circulation* 1996; 93: pp. 2052-2058.
- 17. Dakak N., Makhoul N., Flugelman M.Y., Merdler A., Shehadeh H., Schneeweiss A., et. al.: Failure of captopril to prevent nitrate tolerance in congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 60: pp. 608-613.
- 18. Katz R.J., Levy W.S., Buff L., Wasserman A.G.: Prevention of nitrate tolerance with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Circulation* 1991; 83: pp. 1271-1277.
- 19. Parker J.D., Parker A.B., Farrell B., Parker J.O.: Effects of diuretic therapy on the development of tolerance to nitroglycerin and exercise capacity in patients with chronic stable angina. *Circulation* 1996; 93: pp. 691-696.
- 20. Leier C.V., Huss P.M., Margorin R.D., Unverther D.V.: Improved exercise capacity and differing arterial and venous tolerance during chronic isosorbide dinitrate therapy for congestive heart failure. *Circulation* 1983; 67: pp. 817-822.
- 21. Cohn J.N., Archibald D.G., Ziesche S., Faranciosa J.A., Harston W.E., Tristani T.E.: Effects of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a veterans administration cooperative study. *N Engl J Med* 1986; 314: pp. 1547-1552.
- 22. Cohn J.N., Johnson G., Ziesche S., Cobb F., Francis G., Tristani F.: A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: pp. 303-310.
- 23. Cotter G., Metzkor E., Kaluski E., Faigenberg Z., Miller R., Simotvitz A., et. al.: Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet* 1998; 351: pp. 389-393.
- 24. Carson P., Ziesche S., Johnson G., for the Vasodilator-Heart Failure Trial Study group : Racial differences in response to therapy for heart failure: analysis of the vasodilator-heart failure trials. *J Card Fail* 1999; 5: pp. 178-187.
- 25. Taylor A.L., Ziesche S., Yancy C.: Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351: pp. 2049-2057.
- 26. Cotter G., Faibel H., Barash P., Shemesh E., Moshkovitz Y., Metzkor E., et. al.: High-dose nitrates in the immediate management of unstable angina: optimal dosage, route of administration, and therapeutic goals. *Am J Emerg Med* 1998; 16: pp. 219-224.
- 27. Jugdutt B.I., Khan M.I., Jugdutt S.J., Blinston G.E.: Combined captopril and isosorbide dinitrate during healing after myocardial infarction. Effect on ventricular remodeling, function, mass and collagen. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: pp. 1089-1096.
- 28. The task force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology : Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2008; 29: pp. 2909-2945.
- 29. Nakamura Y., Moss A.J., Brouwn M.W., Kinoshita M., Kawai C., for Multicenter Myocardial Ischemia Research Group : Long-term nitrate use may be deleterious in ischemic heart disease: a study using the databases from two large-scale postinfarction studies. *Am Heart J* 1999; 138: pp. 577-585.

- 30. Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF) : Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: pp. 1531-1540.
- 31. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines : Developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. 2009 Focused update incorporated into the ACCC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: pp. e1-e90.
- 32. Galinier M., Bounhoure J.P.: Insuffisance cardiaque et dérivés nitrés. *Ann Cardiol Angeiol* 1997; 46: pp. 415-419.
- 33. Komajda M., Isnard R., Lechat P.: Dérivés nitrés et insuffisance cardiaque. *Arch Mal Cœur* 1992; 85: pp. 29-32.
- 34. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D., Auricchio A., Böhm M., Dickstein K., et. al.: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Eur Heart J* 2012; 33: pp. 1787-1847.