49. Mécanismes d'action et propriétés pharmacologiques des dérivés nitrés et autres antiangoreux

Dérivés nitrés

Les dérivés nitrés, très liposolubles, pénètrent facilement dans les cellules cibles, où ils sont transformés en oxyde nitrique (NO) ou en nitrosothiol (SNO).

Ces dérivés activent une enzyme (la guanylate cyclase) qui augmente la teneur intracellulaire en GMP cyclique, entraînant une relaxation de la paroi vasculaire (par expulsion du calcium intracellulaire et déphosphorylation des chaînes légères de myosine) et une vasodilatation. De ce fait, les dérivés nitrés sont de puissants vasodilatateurs.

Sur les artères coronaires

L'effet coronarodilatateur est démontré sur les artères coronaires saines et en cas de spasme coronaire ; en revanche, leur action est nulle sur les artères coronaires athéromateuses déjà dilatées au maximum.

Sur les vaisseaux périphériques

À faible dose, les dérivés nitrés ont une action vasodilatatrice sur le système veineux. Il en résulte un stockage sanguin périphérique avec comme conséquence une réduction du retour veineux (précharge) ; cela entraîne une diminution du travail cardiaque donc de la consommation en oxygène du cœur.

En revanche, à forte dose, la vasodilatation artérielle qui en résulte conduit à la chute des résistances périphériques (postcharge) avec augmentation de la contractilité myocardique, tachycardie réflexe, d'où majoration des besoins en oxygène.

Phénomène d'échappement aux dérivés nitrés

Il consiste en une atténuation de leur effet lorsqu'ils sont prescrits de façon continue à dose fixe. Cet effet serait dû à une déplétion dans la cellule musculaire lisse de groupes sulfhydryles (SH) indispensables à l'activation des radicaux NO_2 des dérivés nitrés en NO.

La conséquence pratique consiste à observer un délai suffisamment long, de 8 à 12 h (fenêtre thérapeutique), entre deux administrations de dérivés nitrés à action prolongée ou de deux patchs afin de permettre à la cellule de renouveler son stock en groupements SH.

Autres antiangoreux

- La molsidomine est un antiangoreux de mécanisme d'action proche des dérivés nitrés. Elle entraîne une relaxation du muscle lisse artériel avec réduction des besoins en oxygène. Elle n'a pas d'effets dépresseurs sur la contractilité, la conduction ou la fréquence cardiaque.
- Le nicorandil a un double mécanisme d'action : ouverture des canaux potassiques entraînant une vasodilatation artérielle et coronaire avec réduction de la postcharge et augmentation du taux de GMP cyclique dans les cellules musculaires lisses provoquant une vasodilatation veineuse avec réduction de la précharge. Il améliore l'oxygénation du myocarde sans diminuer la contractilité.
- L'ivabradine est un inhibiteur sélectif et spécifique du courant pacemaker IF qui contrôle la dépolarisation au niveau du nœud sinusal. Il permet une réduction de la fréquence cardiaque sans effet sur la contractilité myocardique. L'ivabradine est indiquée chez les patients angoreux présentant un rythme sinusal normal et une contre-indication ou une intolérance aux bêtabloquants ou aux inhibiteurs calciques bradycardisants. L'ivabradine peut également être utilisée chez les patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquant et conservant une fréquence cardiaque $>$ 70 battements/min.