

LES MÉDICAMENTS DE L'ENDOTHÉLIUM

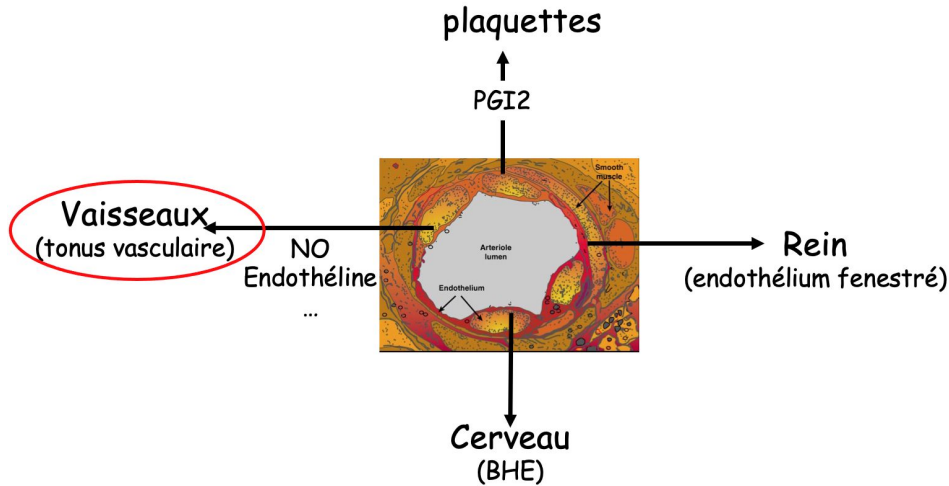
I - L'endothélium: une cible pour des médicaments

II - Les dérivés nitrés

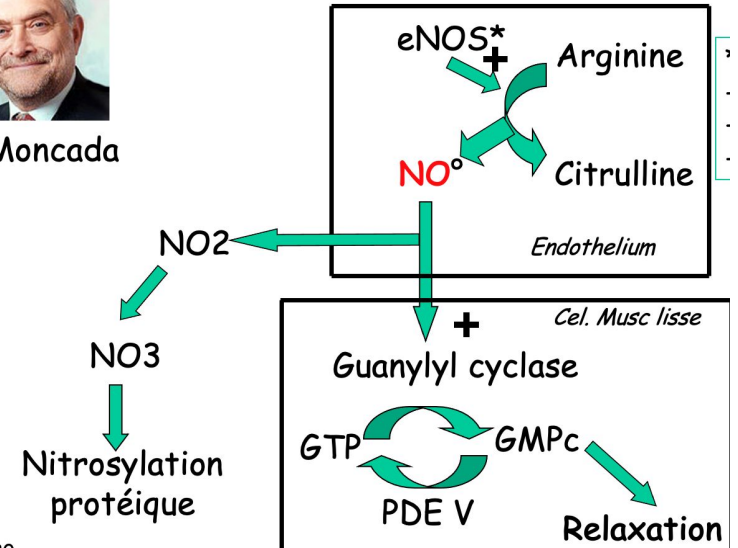
III - Autres médicaments de l'endothélium

L'endothélium: une cible pour des médicaments

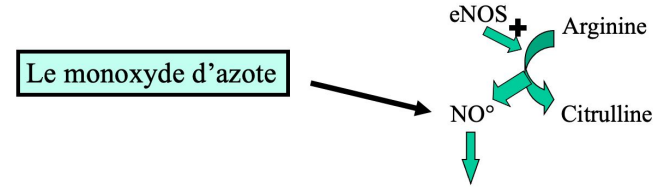
L'endothélium sécrète un **facteur** responsable de la **relaxation du muscle lisse** vasculaire



S. Moncada



Les dérivés nitrés



On peut administrer du NO de façon exogène pour obtenir une relaxation.

Le monoxyde d'azote est donc un médicament, sous forme de **gaz inhalé** (KINOX, INOMAX). Il a une **action locale** afin d'obtenir :

- Vasodilatation du lit pulmonaire
- Bronchodilatation (pas recherché en thérapeutique)

Le chef de file des médicaments à base de dérivés nitrés est la **Trinitrine** ou trinitroglycérine formé par un squelette de **glycérol** où sont branchés **3 radicaux NO₂**, ces radicaux vont être progressivement libérés donnant ainsi des **effets relaxants**.

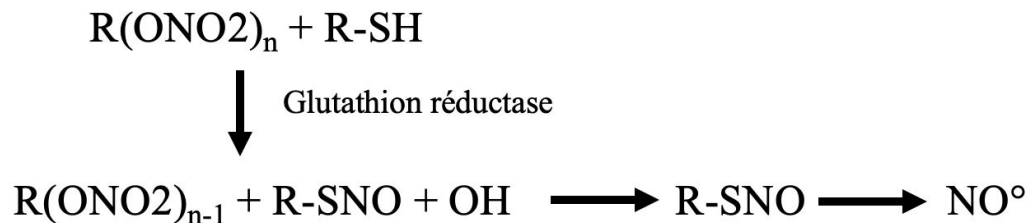
On a ensuite le **Dinitrate d'isosorbide** avec 2 radicaux NO₂ et le **mononitrate d'isosorbide** qui lui a un seul radical.

a) Le mécanisme d'action

L'action de la trinitrine est **indirecte**, il va falloir différencier les effets d'une administration aiguë d'une administration chronique

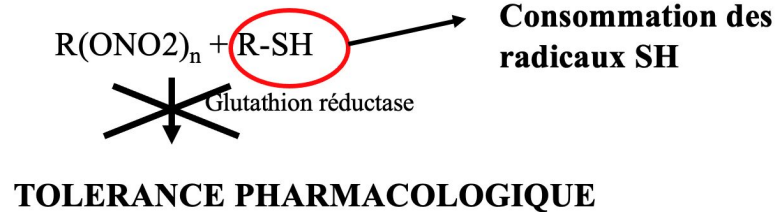
Administration aiguë :

Les dérivés nitrés vont se combiner à une protéine (par exemple le glutathion) avec un **radical SH**. Sous l'effet de la **glutathion réductase** il y a cession d'un radical NO₂ qui vient se fixer sur la protéine pour donner un composé **très instable R-SNO + OH**. R-SNO est rapidement **hydrolysé** pour **libérer NO**. Il faut donc, pour que cette réaction se fasse, obligatoirement un radical SH (cystéine) et de la glutathion réductase



Administration chronique :

On va **consommer les radicaux SH** sous l'effet de l'administration répétée de trinitrine. Ces radicaux SH étant consommés, il ne va plus avoir la formation du radical SNO et donc plus d'effets vasculaires si bien que s'installe une **tolérance pharmacologique** (disparition des effets avec l'administration).



b) Propriétés pharmacologiques

On va avoir une action sur la **circulation systémique** va dépendre de la **DOSE** :

A doses faibles: On observe une **vasodilatation veineuse** (très peu artériel) avec => traitement spécifique de la **douleur d'angor**.

- Augmentation du stockage veineux
- Diminution de la précharge
- Diminution du travail cardiaque
- Baisse de la Consommation en O₂

Importance du la position du malade: On va stocker du sang dans la partie inférieure du corps. Le médicament a donc plus d'effet si le malade est **debout ou assis** plutôt qu'allongé.

A doses moyennes: On observe une vasodilatation **veineuse et artérielle**

- Effets précédents
- Baisse résistances artérielles périphériques : risque **hypotension orthostatique**
- Diminution postcharge → diminution travail cardiaque → baisse consommation d'O₂

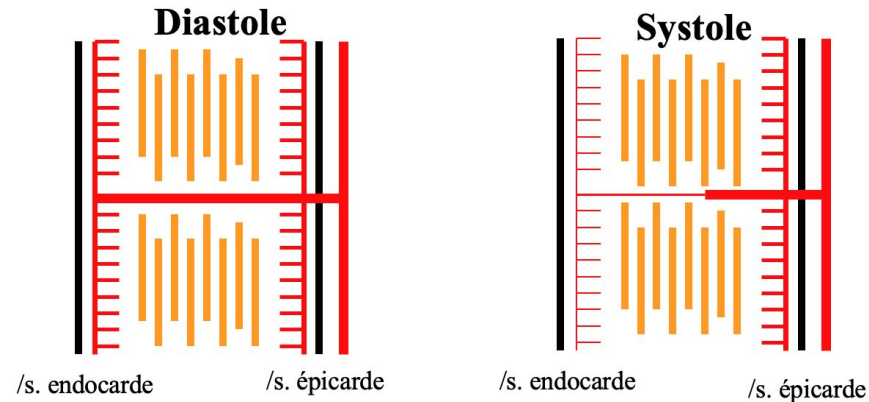
A doses fortes : On observe une vasodilatation **veineuse et artérielle maximale**

- Les effets précédents mais
- Baisse de la pression artérielle responsable de la **désactivation de l'arc baroréflexe** (pas souhaité dans le traitement des maladies cardio-vasculaire)
- Tachycardie réflexe et **augmentation de la FC** et **augmentation de la consommation d'O₂** par le myocarde et la survenue d'**ischémies**
- **Vasoconstriction réflexe** pour limiter l'effondrement des résistances périphériques lié à la vasodilatation par les doses fortes de trinitrine.

ACTION SUR LA CIRCULATION CORONAIRE (circulation musculaire et terminale) :

En diastole, le muscle cardiaque est au repos donc la perfusion du cœur jusqu'à la région sous endocardique peut se faire de façon normale. Il y a une **vascularisation suffisante** et une **oxygénation** des cellules de l'**endocarde**.

En systole, il y a une interaction des fibres actine-myosine sur les cellules myocardique ce qui entraîne des **contraintes sur les artères** coronaires perforantes et ça détermine de façon **physiologique** une **ischémie relative sous-endocardique**.



PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES

La demi-vie de la trinitrine est **courte** (2 minutes)

Sa biodisponibilité est nulle après administration orale car celle-ci est détruite par le **foie et le pH gastrique**.

On l'utilise donc sous d'autres formes:

- Voie **sub**-linguale
- Voie **transcutanée**
- Pour une administration par **voie orale** il faut contourner le pH gastrique on utilise donc des formes **gastro-résistantes**

→ Effets indésirables secondaires à la **vasodilatation**

- Érythème facial, bouffés de chaleur
- **Céphalées** pulsatiles
- **Hypotension orthostatique** lié à la vasodilatation artérielle
- Tachycardie par activation sympathique

→ Accumulation de **méthémoglobinémie** dans le cas de **surdosage** y compris avec les poppers en modifiant le fer Fe²⁺ de l'**hémoglobine en fer Fe³⁺** ce qui donne à la peau un **caractère bleu**.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

- **Antihypertenseurs** avec une majoration de la baisse tensionnelle pouvant être responsable d'une **hypotension orthostatique**
- Les **inhibiteurs de la PDE de type V** => baisse tensionnelle, **choc cardio-vasculaire** ou le **décès DONC CONTRE - INDICATION FORMELLE**

c) Les indications des dérivés nitrés

Insuffisance coronaire

- Crise d'angor en traitement **curatif** de l'angor d'effort ou **préventif** pour diminuer la survenue d'angor
- Phase aiguë de l'infarctus du myocarde afin de **dilater les vaisseaux coronaires** pour **réduire la taille** de l'infarctus
- Dans le cas de l'angora coronaire saine pour lever un **spasme artériel** en les injectant directement dans l'artère

Insuffisance cardiaque

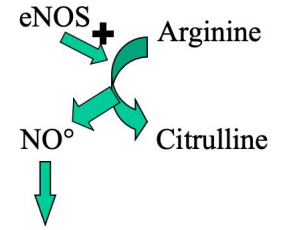
- Oedèmes aigue du poumon, on soulage le coeur en diminuant **la précharge** et la **postcharge** à plus forte dose
- Traitement de fond (granules et patchs) mais les preuves en faveur de l'efficacité de cette stratégie thérapeutique sont **peu convaincantes**

HTA

SURTOUT PAS à cause du phénomène de tolérance qui va diminuer l'effet vasodilatateur

d) Les syndnonimines

1.3. les syndnonimines



Ce sont des **molécules chimiques** différentes des dérivés nitrés mais qui vont également **libérer du NO** qui aura un effet sur le GMPc.

On va avoir deux molécules : La molsidomine, un **promédicament** qui va donner la linsidomine lui même **donneur de NO**.

Leurs effets ne **dépendent pas des radicaux SH** donc il n'y a **pas de tolérance**.

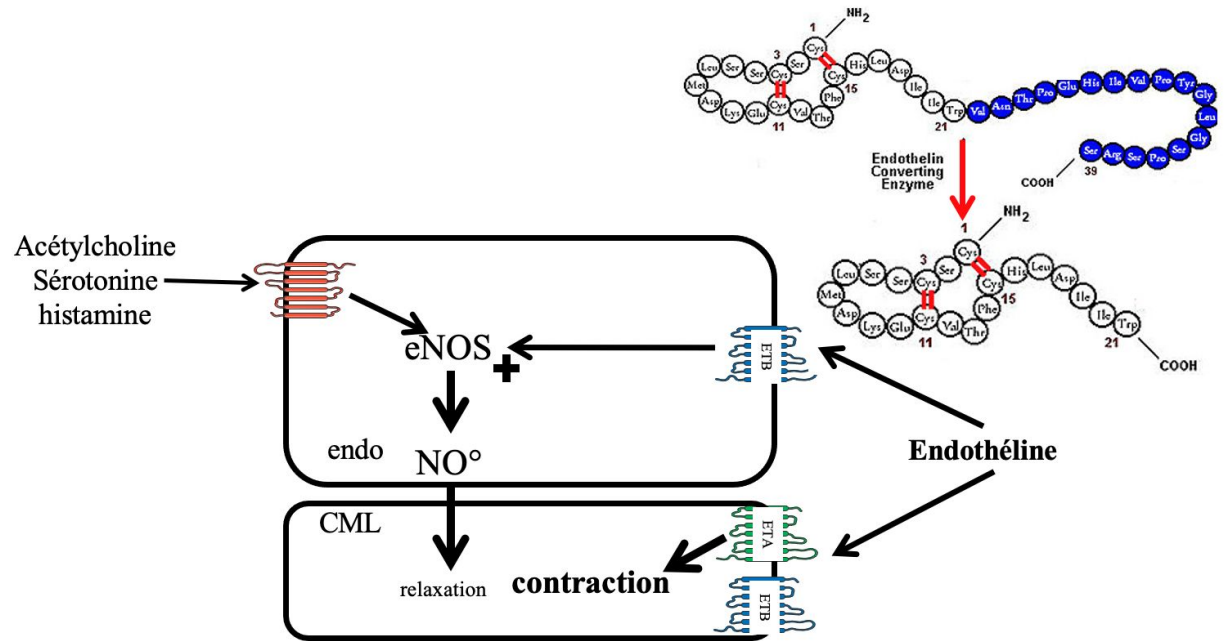
Les effets indésirables sont les mêmes qu'avec les dérivés nitrés (céphalées, hypotension..)

On les utilise **per os (molsidomine)** dans le **traitement de fond de l'angor** et en **intra-coronaire (linsidomine)** dans le traitement des **spasmes coronaires aigus**.

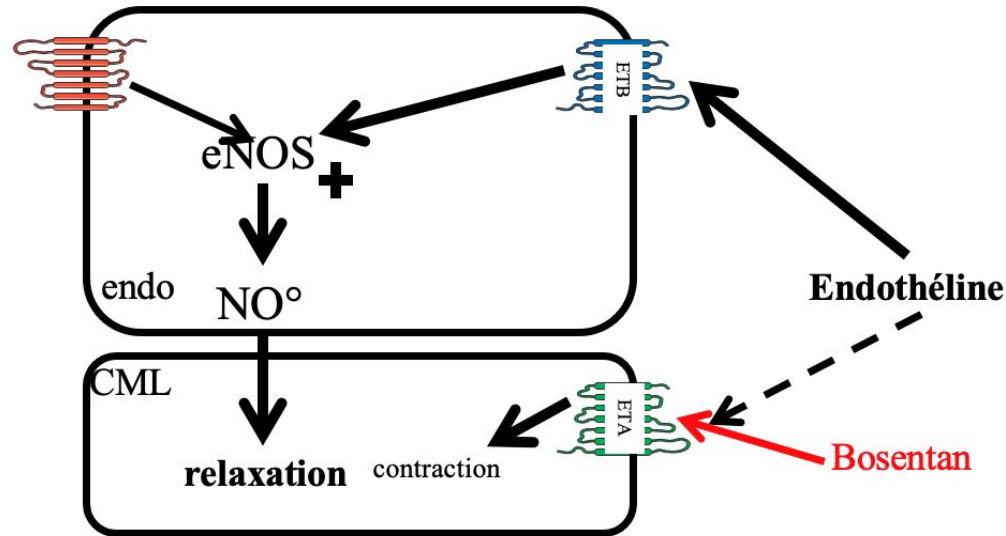
Autres médicaments de l'endothélium

Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline

Les **récepteurs de type B** (ET B) vont se retrouver au niveau de la cellule endothéliale en grande quantité où il **stimule eNOS** favorisant la **vasorelaxation**.



Le bosentan a une **plus forte affinité** avec les **récepteurs ETA** que ETB (il se lie quand même à ETB). Il entraîne donc une **diminution de la vasoconstriction** en supprimant le tonus vasoconstricteur dans les cellules musculaires lisses. Il **détourne** également l'**endothéline** qui, ne pouvant plus se lier au récepteurs ETA, va **au niveau des ETB de l'endothélium** et ainsi permet la **production de NO**.
métabolisés par le CYP3A4 (lui-même inhibiteur]



Les inhibiteurs de la PDE V

Ces inhibiteurs **empêchent le recyclage du GMPc en GTP** favorisant ainsi l'**accumulation GMPc** et une **vasorelaxation**. Ces molécules se terminent toutes par **-afil** (sildénafil, tadalafil, vardenafil)

Ce sont des **substrats du CYP3A4**.

indiqués dans le **traitement de l'impuissance masculine** et l'**HTA pulmonaire**

EI = vasodilatation excessive, céphalées ou des **bouffées vasomotrices**,

interaction avec d'**autres donneurs de NO**

Les stimulants de la guanylate cyclase

Seul médicament dans cette famille : c'est **le riociguat**.

substrat du CYP3A4

Il est **contre-indiqué** en association aux **dérivés nitrés** et aux **inhibiteurs de PDE V**.

