

Médicaments de l'Angor

Plan

1. Physiopathologie de l'angor (Angine de poitrine)
 2. Traitements de l'angor
 - 2.1. Dérivés nitrés
 - 2.2. Molsidomine
 - 2.3. β -bloquants
 - 2.4. Les anticalciques
 - 2.5. Les activateurs potassiques
 - 2.6. Amiodarone
 - 2.7. Les antiagrégants plaquettaires
 3. Stratégies de traitement
-

1. Physiopathologie de l'angor (Angine de poitrine)

1.1. Définition et symptômes

- Angor = angine de poitrine = insuffisance coronaire
- Caractérisé par une ischémie myocardique
- Symptômes :
 - Douleur brutale rétro sternale, irradiant dans le membre supérieur gauche
 - Déclenchement à l'effort (Angor Stable) ou spontané (Instable)
- Peu évoluer de deux manières :
 - Evolution chronique : angor stable
 - Evolution aiguë : avec des complications dont l'infarctus du myocarde et arythmies
 - Evolution fatale sans traitement et suivi

1.2. Physiopathologie

- La douleur est déclenchée à cause de la survenue d'ischémie myocardique
- L'alimentation du myocarde en O₂ se fait grâce aux artères coronaires
- L'ischémie est due à un déséquilibre entre les apports et les besoins en O₂
- Ce déséquilibre est dû à une augmentation de la demande en O₂ et/ou une diminution des apports

1.3. Causes

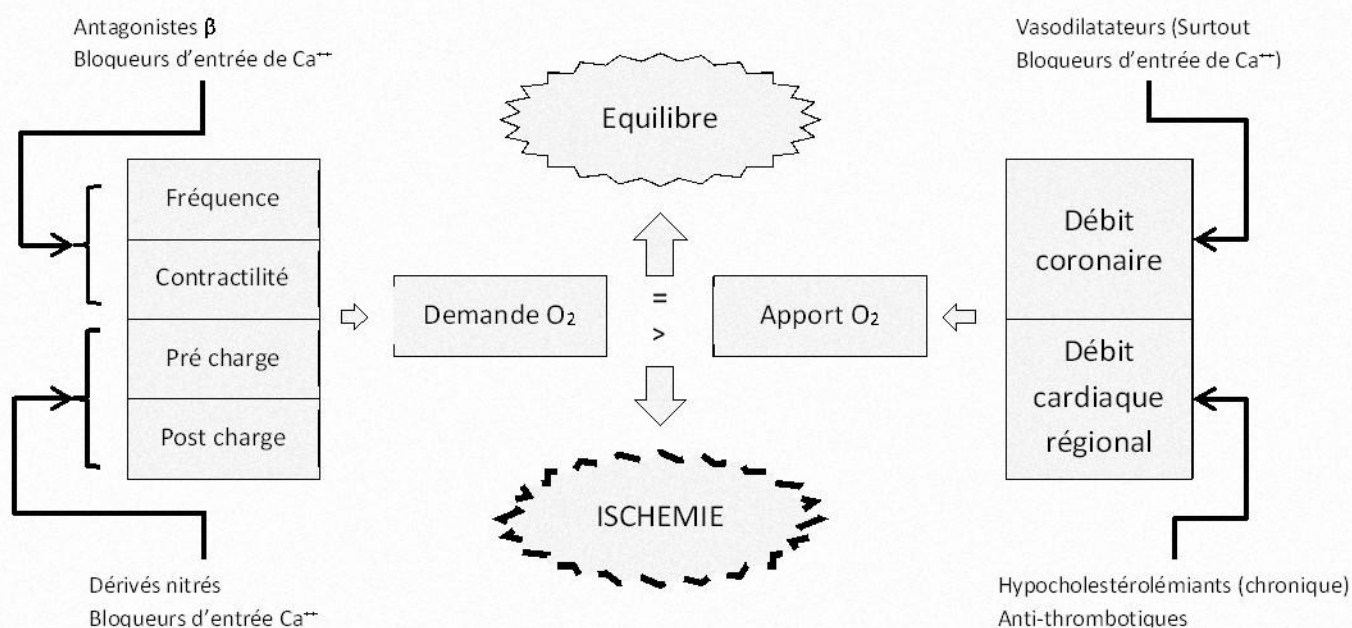
- Principalement dû à une altération athéromateuse de la paroi vasculaire
- Très rarement à un rétrécissement de type spasme dans une artère coronaire morphologiquement saine
- Plus fréquemment à un spasme coronaire dans une portion de vaisseau présentant des lésions athéromateuses.

2. Traitements de l'angor

- Le but du traitement est de

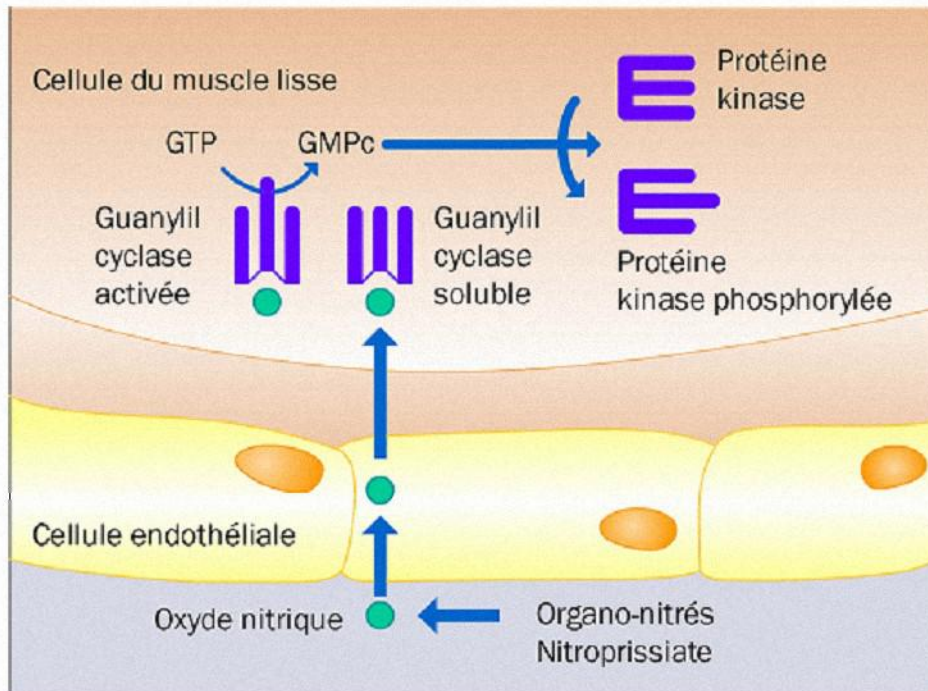
Médicaments de l'Angor

- Augmenter l'apport du myocarde en O₂
- Diminuer les besoins du myocarde en O₂



2.1. Dérivés nitrés

2.1.1. Mécanisme d'action



Ils agissent par un mécanisme complexe :

- Métabolisés sur place avec libération de NO₂ intracellulaire

Médicaments de l'Angor

- Le NO₂ est converti en NO qui active la guanilate 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⁺⁺

2.1.2. Pharmacocinétique

- On a une très mauvaise biodisponibilité par voie orale (effet de premier passage très marqué)
- Administrés par voie sublinguale ou transdermique
- Le métabolisme fait intervenir du glutathion
- On distingue :
 - **Les nitrates à courte durée d'action** : Le trinitrate de glycéryle (tablettes sublinguales ou spray) agit pendant environ 30 minutes.
 - **Les nitrates à longue durée d'action** : sont plus stables / actifs pendant plusieurs heures en fonction de la préparation utilisée (sublinguale, orale, orale avec libération prolongée). Le dinitrate d'isosorbide / mononitrate d'isosorbide

2.1.3. Effets indésirables

- Céphalées dues à la dilatation artérielle qu'ils induisent. (varient avec la dose utilisée).
- Une hypotension et un évanouissement (constituent des effets indésirables plus graves).
- Une tachycardie réflexe est fréquemment observée mais elle peut être prévenue par une thérapie combinée
- Des doses élevées et prolongées peuvent provoquer une méthémoglobinémie due à une oxydation de l'hémoglobine.

2.1.4. Interactions médicamenteuses

- Le phénobarbital, par accroissement du catabolisme hépatique, diminue les taux plasmatiques de trinitrine.
- Au contraire, l'alcool potentialise les effets hémodynamiques de la trinitrine par inhibition de sa dégradation.
- L'indométacine a la capacité d'inhiber les effets vasodilatateurs de certains dérivés nitrés : elle doit donc être employée avec précaution.

2.2. Molsidomine

2.2.1. Mécanisme d'action

- C'est un apparenté des dérivés nitrés (propriétés pharmacologiques voisines)
- Utilisé par voie orale ou sublinguale
- Pas de phénomène de tolérance.
- 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.

Médicaments de l'Angor

2.2.2. Pharmacocinétique

- Absorption intestinale très rapide et très bonne (voie orale et sublinguale)
- Important effet de premier passage hépatique
- Transformée en métabolites actifs de demi-vie plus longue
- Entièrement excrétée par voie urinaire

2.2.3. Effets indésirables

- De faible intensité : céphalées, épisodes d'hypotension orthostatique
- Fréquents vertiges, et troubles digestifs,
- Rare asthénie, et troubles du sommeil.
- La molsidomine est contre-indiquée en cas d'hypotension marquée.

2.3. β -bloquants

- Réduisent efficacement la fréquence et la sévérité des crises d'angor
- Inefficaces, voire dangereux dans l'angor spastique
- L'action des β bloquants est conditionnée par
 - La cardiosélectivité (β_1) :
 - Activité sympathomimétique intrinsèque
 - Le caractère Hydrophile

Cardiosélectifs	Activité intrinsèque	Hydrophiles
Acébutolol	Acébutolol	Aténolol
Aténolol	Cartéolol	Cartéolol
Bétaxolol	Céliprolol	Céliprolol
Bisoprolol	Pindolol	Esmolol
Céliprolol		Nadolol
Esmolol		Sotalol
Métoprolol		
Nébivolol		

2.3.1. Mécanisme d'action

- L'action antiangineuse est la conséquence de :
 - Un effet inotrope négatif
 - Un effet chronotrope négatif
 - Un effet dromotrope négatif
 - Un effet batmotrope négatif
 - Diminution du débit cardiaque
 - Diminution de la pression artérielle
- Entraînent une diminution des besoins en O₂
- N'ont aucune action sur l'augmentation des apports en O₂
- Peuvent s'opposer à la dilatation des coronaires (non sélectifs)

Médicaments de l'Angor

2.3.2. Pharmacocinétique

- Liposolubles = élimination hépatique
- Hydrosolubles = élimination rénale

2.4. Les anticalciques

- Largement utilisés dans le traitement de l'angine de poitrine.
- Ils présentent moins d'effets indésirables graves que les b-bloquants.

2.4.1. Mécanisme d'action :

- Bloquent les canaux calciques voltage dépendants de type L dans le muscle artériel lisse
- Provoquant une relaxation et une vasodilatation
- Les canaux calciques présents dans le myocarde et les tissus conducteurs du cœur sont également affectés ⇒ effet inotrope négatif
- Les dihydropyridines (ex. nifédipine, amlodipine) ont une activité relativement faible sur le cœur en raison de leur plus grande affinité pour les canaux « inactivés ».
- Induisent une tachycardie reflexe abolie par les antagonistes actifs sur le cœur (Diltiazem, Vérapamil)
- Le Diltiazem présente une activité intermédiaire entre la nifédipine et le vérapamil

2.5. Les activateurs potassiques

- Classe introduite récemment

2.5.1. Mécanisme d'action

- Ouverture des canaux potassiques ⇒ sortie du potassium ⇒
 - Augmentation de la polarisation cellulaire lorsque la cellule est déjà à l'état polarisé,
 - Accélération de la repolarisation à la suite d'une dépolarisation,
 - Durée réduite du potentiel d'action et l'entrée du calcium dans la cellule par les canaux calciques voltage-dépendants.
 - La diminution de l'entrée de calcium entraîne à son tour la relaxation des muscles lisses
 - Le représentant de cette classe est le Nicorandil
 - Il possède également un mécanisme d'action identique au dérivés nitrés (lui-même en est un)

2.5.2. Pharmacocinétique

- Très bonne absorption orale
- Ne subit pas ou très peu l'effet de premier passage hépatique.
- Le métabolisme hépatique produit des composés inactifs
- Élimination est essentiellement urinaire.

2.5.3. Effets indésirables

- Entraîne une vasodilatation excessive donnant des céphalées, vertiges, accélération cardiaque transitoire

Médicaments de l'Angor

2.5.4. Contre-indications et interactions

- Association contre indiquée : Sildénafil (potentialisation de l'effet)
- Association avec d'autres médicaments relativement sûre sauf vasodilatateurs

2.6. Amiodarone

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

2.6.1. Pharmacocinétique :

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

2.6.2. Effets indésirables

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

2.7. Les antiagrégants plaquettaires et anti-thrombotiques

- Leur but est de diminuer le risque de survenue de thrombus
- Ils sont prescrits à titre préventif

2.7.1. Acide acétylsalicylique

- Très efficace en prévention des accidents ischémiques de l'angor stable.
- Action due à son activité antiagrégante plaquettaire
- Agit par inhibition de la synthèse du thromboxane par la voie de la cyclooxygénases.
- Diminue la mortalité chez les patients en angor instable en réduisant les infarctus du myocarde

2.7.2. Antagonistes sélectifs des récepteurs de l'ADP : Clopidogrel, Ticlopidine

- Utilisés en cas de contre-indication de l'AAS.
- Agissent en inhibant la liaison ADP dépendante du fibrinogène à la membrane plaquettaire.
- Le clopidogrel est une prodrogue qui nécessite la métabolisation en un agent actif.

2.7.3. L'Héparine

- Préconisée dans le traitement prophylactique de l'angor instable. Elle réduit les récurrences ischémiques et le risque d'infarctus.

2.7.4. Les anti GP II_B/III_A

- Utilisées en cas d'Angor instable en association avec l'AAS ou l'héparine, sous stricte surveillance.
- Bloquent le récepteur du fibrinogène sur la membrane plaquettaire empêchant la formation du complexe GPII_B/III_A.

Médicaments de l'Angor

3. Stratégies de traitement

- La différence des mécanismes d'action est une opportunité thérapeutique
- L'association permet de diminuer les doses et donc de réduire les effets indésirables
- Ce n'est pas toujours possible

3.1.1. Dérivés nitrés + β -bloquants

- Association pouvant s'avérer très efficace pour l'angor d'effort
- Les effets secondaires des dérivés nitrés sont « neutralisés » par les β -bloquants (tachycardie réflexe et effet inotrope positif habituellement dûs aux dérivés nitrés).
- Les dérivés nitrés luttent contre l'augmentation de la résistance des artères coronaires due aux β -bloquants.

3.1.2. Anticalciques + β -bloquants :

- L'adjonction d'un anticalcique peut s'avère précieuse, surtout s'il existe une composante spastique.
- β -bloquant + Vérapamil ou diltiazem = Risque de bradycardie excessif, de bloc auriculo-ventriculaire ou d'insuffisance cardiaque.

3.1.3. Anticalciques + Dérivés nitrés :

- Association plus efficace dans l'angor spastique que l'utilisation isolée.
- Dérivés nitrés \searrow pré-charge + Anticalciques \searrow Post-charge = \searrow Demande en O₂
- Risque de vasodilatation excessive

3.1.4. Anticalciques + β -bloquants + dérivés nitrés :

- Préconisée dans un angor d'effort mal contrôlé par une bithérapie
- Augmentation de l'incidence des effets secondaires