

# Pharmacologie cardiovasculaire:

## 1. antagonistes du calcium

**Paul M. Tulkens**, Dr Med. Lic. Sc. Biomed., Agr. Ens. Sup.

Faculté de pharmacie et sciences biomédicales

Faculté de médecine et de médecine dentaire

Université catholique de Louvain

Bruxelles, Belgique



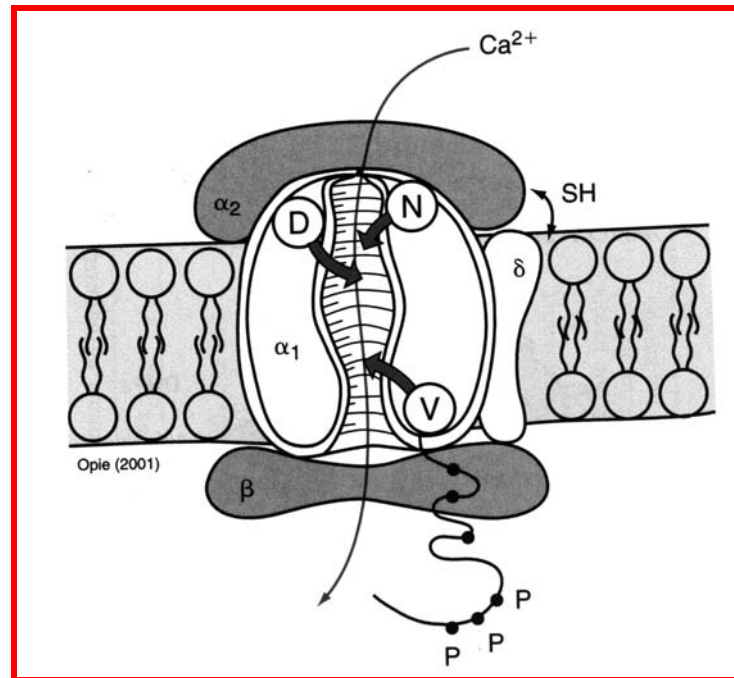
Université d'Abomey-Calavi  
Cotonou, Bénin



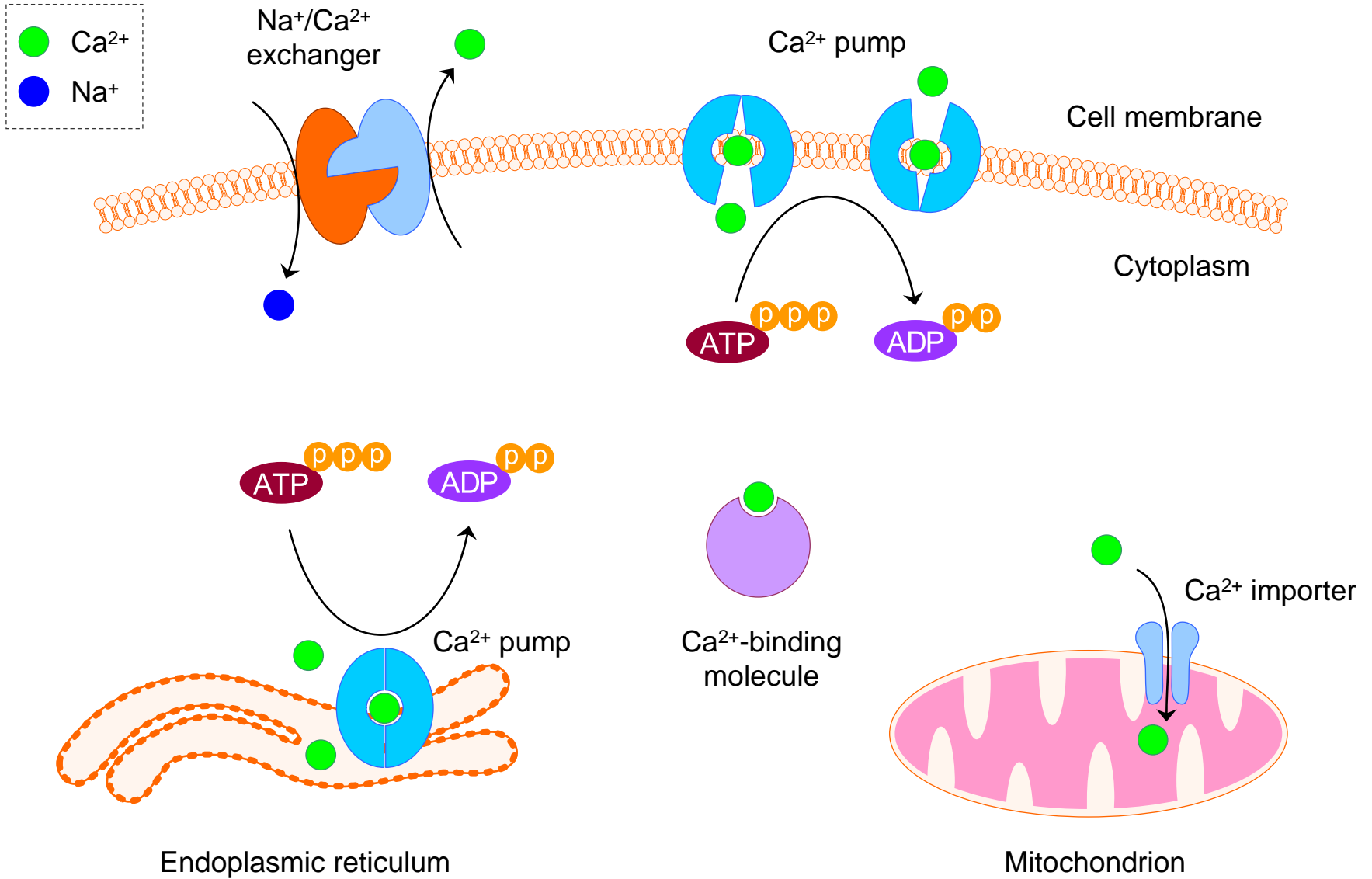
Ces diapositives sont reprises des cours donné à l'Université catholique de Louvain par les Prof. O. Feron et P. Tulkens (RSA avec l'aide de J. Poupaert et P. Depovere)

# ANTAGONISTES CALCIFIQUES

ou Inhibiteurs des canaux calciques voltage-dépendants  
(Calcium Channel Blockers - CCB)



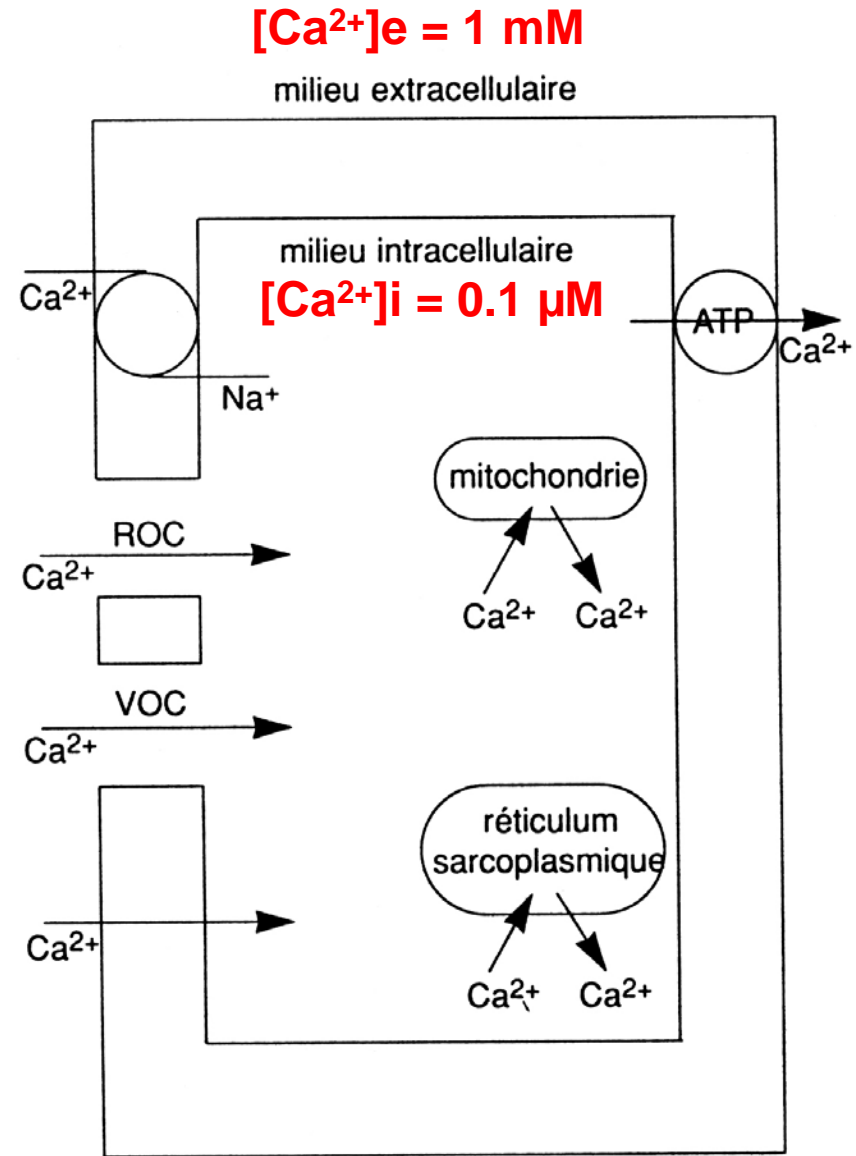
# Maintien de la concentration de Calcium dans la cellule



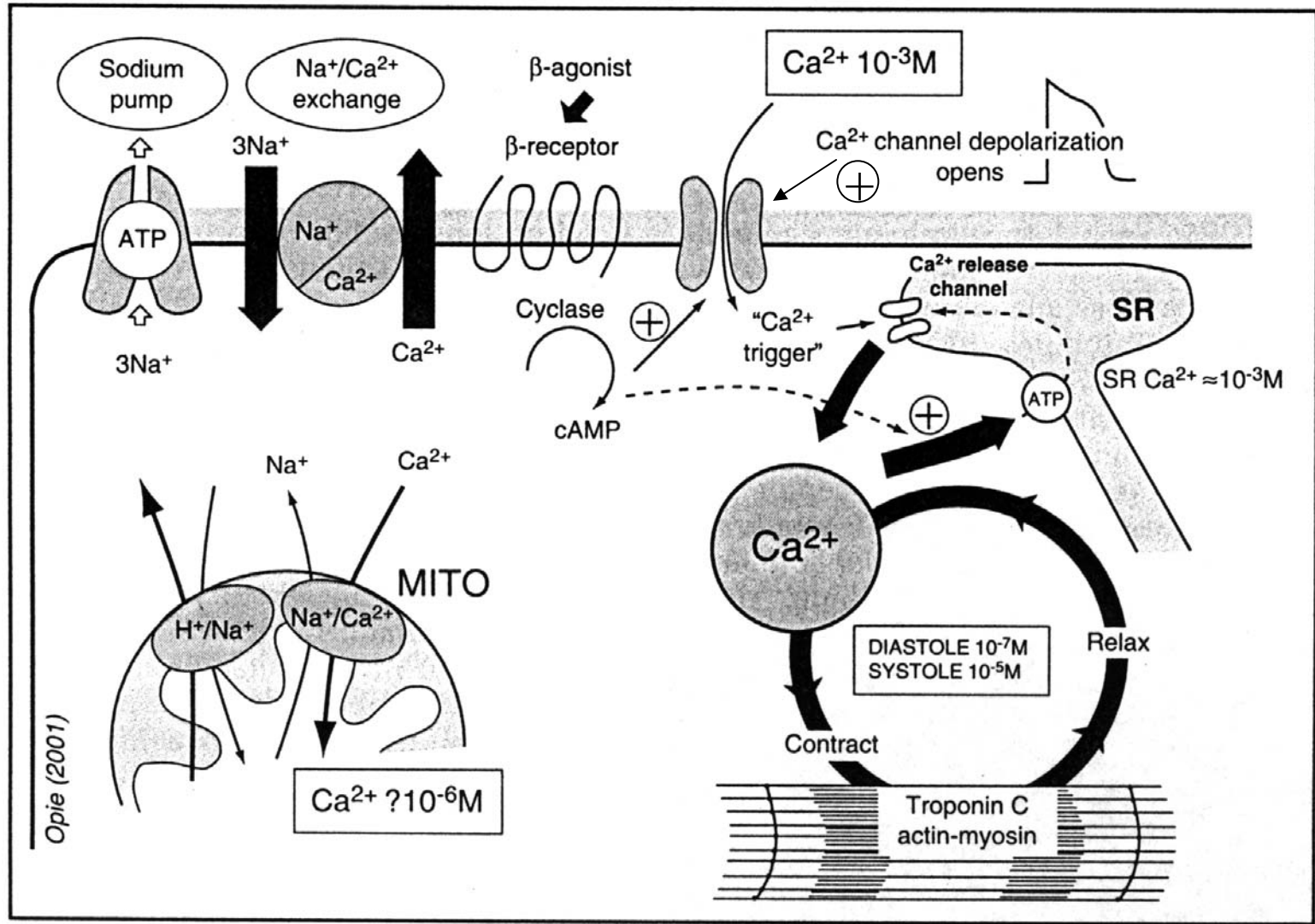
# Introduction

Calcium = messenger intracellulaire ubiquitaire impliqués dans de nombreux processus biologiques tq les couplages excitation-sécrétion ou excitation-contraction

→ gradient de potentiel électrochimique maintenu et entretenu par différentes protéines de type canaux, pompes ou échangeurs situés au niveau de la membrane plasmique, du RE et des mitochondries



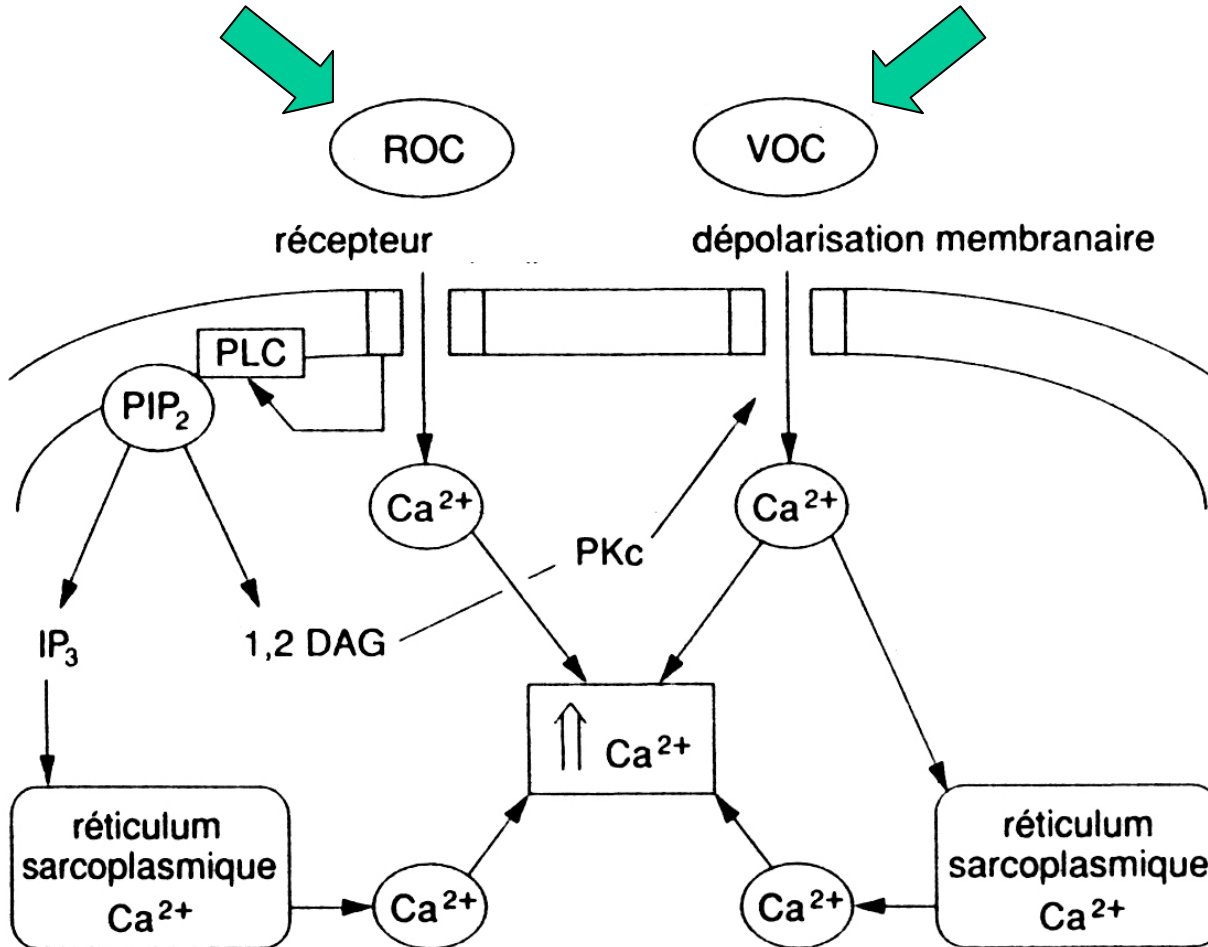
# Homéostasie calcique dans le myocarde:



# Canaux calciques membranaires

Receptor-Operated Channels;  
ouverture dép. de la liaison de l'agoniste.

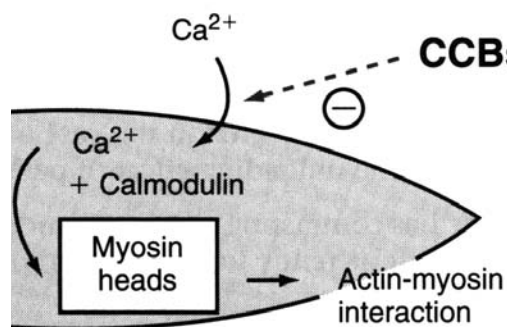
Voltage-Operated Channels;  
ouverture lors d'une dépolarisation.



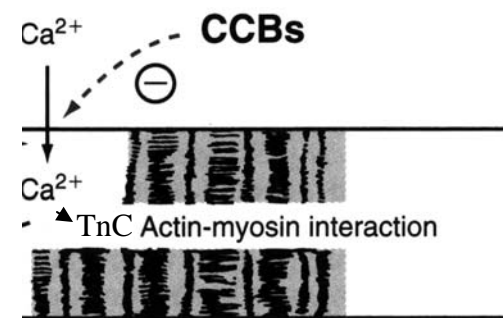
Différents types de VOC (fct de localisation et caract. électrophysiologiques):

- Types N, P, Q et R: niveau neuronal (libération de neurotransmetteurs)
- Type T : niveau m.lisse, m.cardiaque et neurones (faible conductance et courte durée d'ouverture (« **T**ransient ») → automatisme niv. noeud SA, par ex.)
- Type L : niveau m. lisse et m.cardiaque (conductance + élevée et durée d'ouverture prolongée (« **L**ong-lasting ») → coupl. excitation-contraction

**= cibles des antagonistes calciques (CCB)**



**les antag. calciques inhibent  
la contraction du muscle lisse**



**les antag. calciques inhibent  
la contraction du muscle cardiaque**

Opie (2001)

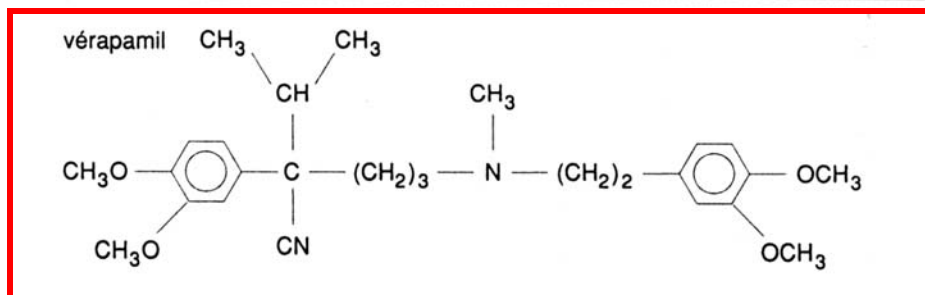


Figure 10.3 : Structure chimique des principaux inhibiteurs calciques.



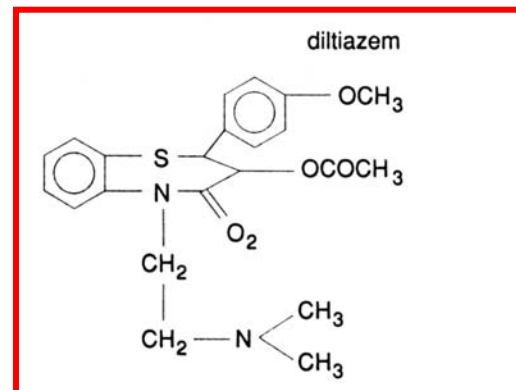
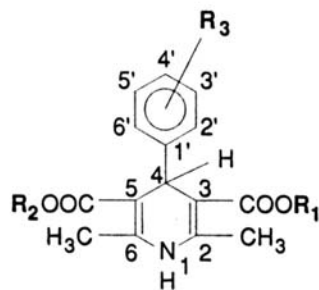


Figure 10.3 : Structure chimique des principaux inhibiteurs calciques.

dihydropyridines (structure générale)



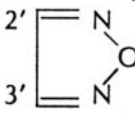
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
nifédipine	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2'-NO <sub>2</sub>
nimopidine	<b>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub></b>	<b>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></b>	3'-NO <sub>2</sub>
nitrendipine	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	3'-NO <sub>2</sub>
nilupidine	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	2'-NO <sub>2</sub>
féلودipine	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2',3-dichloro
nisoldipine	CH <sub>3</sub>	isobutyl	2'-NO <sub>2</sub>
nicardipine	(phénylméthyl- méthylamino)éthyl	CH <sub>3</sub>	2'-NO <sub>2</sub>
amlodipine	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	2'-Cl-2-CH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
isradipine	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	
lacidipine	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2'CHCHCO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>

Figure 10.3 : Structure chimique des principaux inhibiteurs calciques.

## Classification des antagonistes calciques :

- Dihydropyridines ou DHP (**Nifédipine**)
- Phénylalkylamines (**Vérapamil** ou VER)\*
- Benzothiazépines (**Diltiazem** ou DIL)\*
- Diphénylpipérazines (cinna- et flunarizine)

\* ionisés au pH physiologique

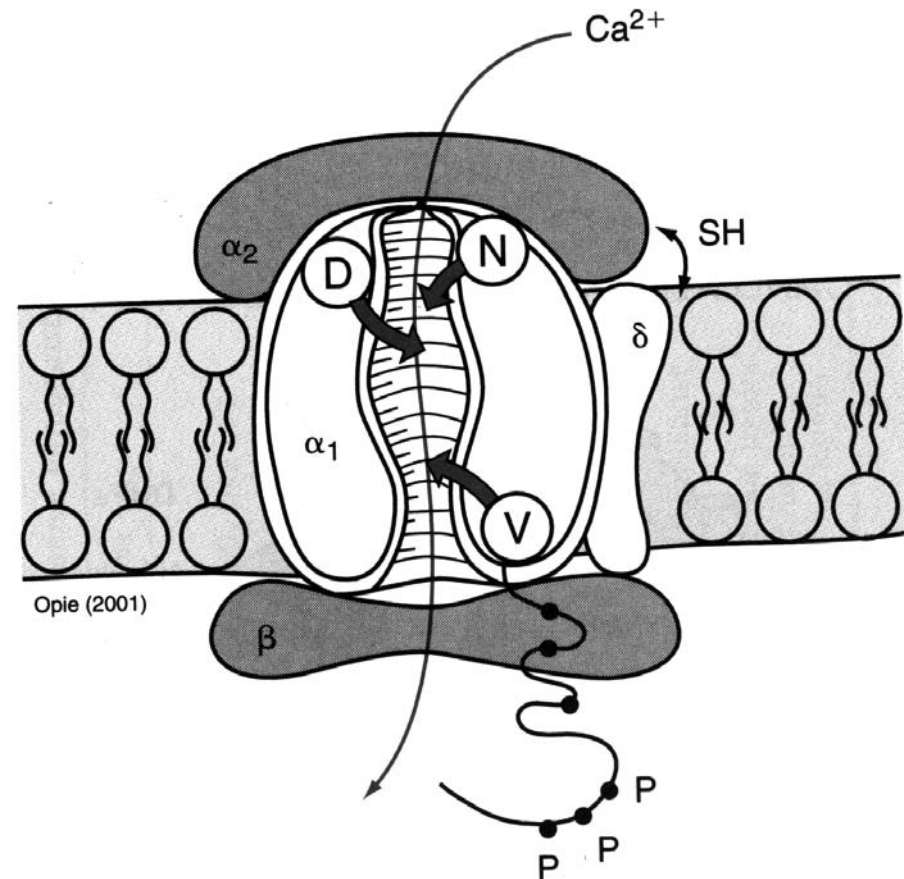
## Les VOC de type L :

5 sous-unités

dont la sous-unité  $\alpha_1$

qui lie les antagonistes calciques

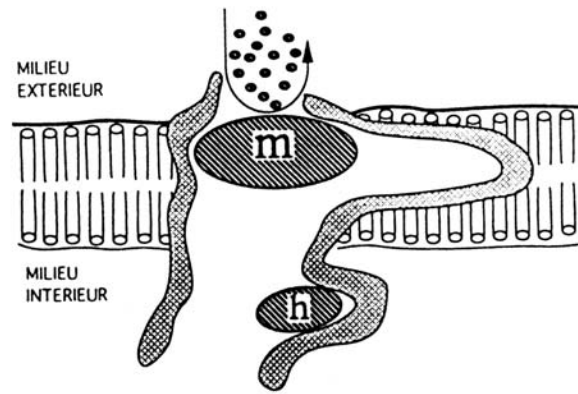
- au pôle extracellulaire pour DHP
- de façon « plus interne » pour VER et DIL



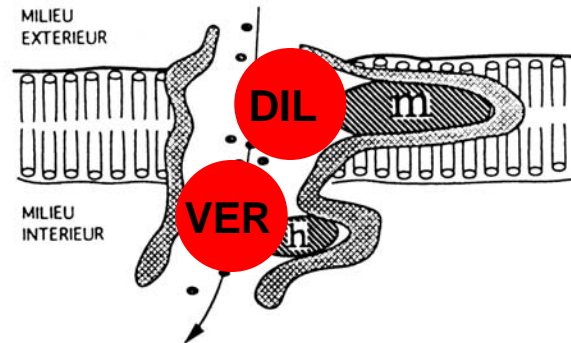
**Théorie du récepteur modulé :**  
la liaison d'une drogue à un site localisé au sein d'un canal est directement influencée par l'état du canal\*, lui-même directement dépendant du potentiel membranaire.

*\* valable pour tous les canaux ioniques, y compris calciques et sodiques*

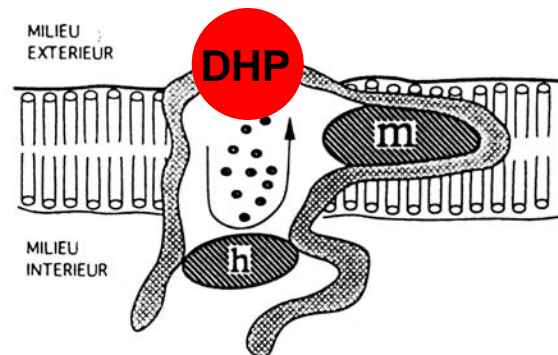
En électrophysiologie,  
activation est synonyme  
d'augmentation  
de probabilité d'ouverture.



**Fermé**  
(prob. faible)  
**Mode 1**



**Ouvert**  
(prob. max)  
**Mode 2**

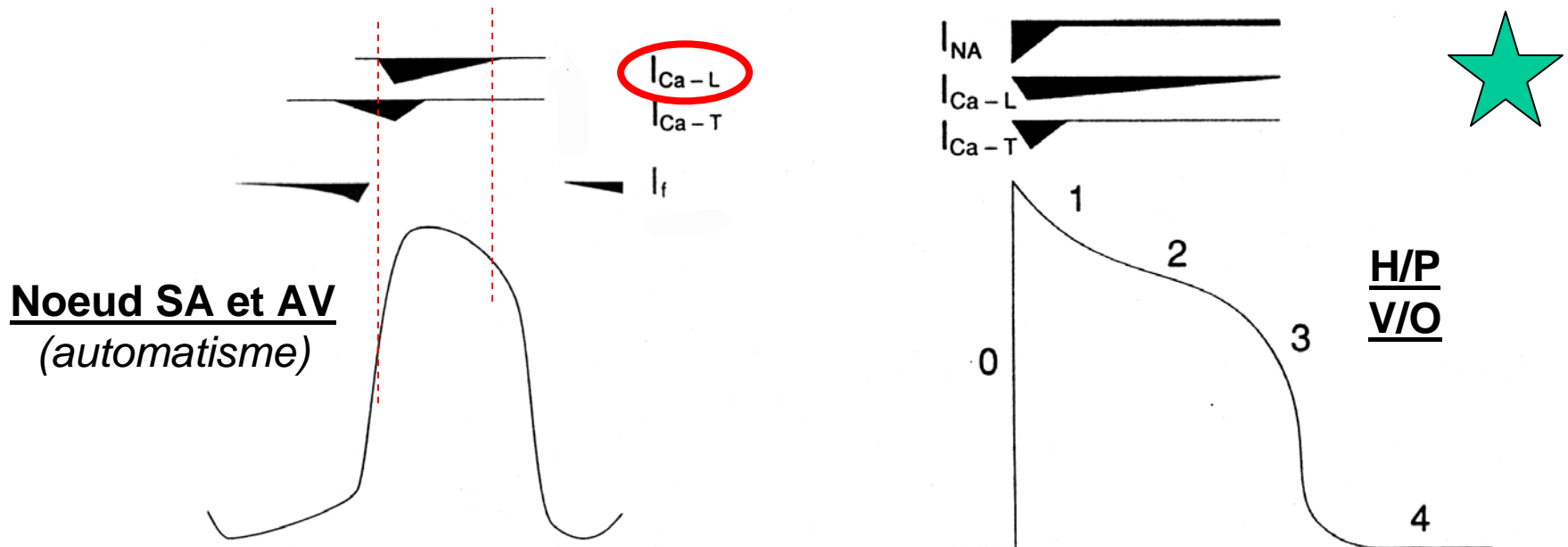


**Inactivé**  
(prob. nulle)  
**Mode 0**

## Mécanismes d'action

Les DHP se lient préférentiellement à l'état inactivé du canal, ce qui va diminuer la proportion de canaux à l'état de repos (et donc susceptibles d'être activés).  
→ affinité pour la musculature lisse vasculaire (dépolariation plus marquée que les cardiomyocytes).

Le VER (mais aussi le DIL) se lie d'autant mieux que le canal est activé de façon répétitive (« use-dependent »); l'explication est l'interaction avec des sites récepteurs localisés dans le pore ionique, donc uniquement accessible dans l'état ouvert du canal → affinité pour le muscle cardiaque et plus particulièrement dans un contexte d'arythmies supraventriculaires (importance relative de  $I_{Ca-L}$ ).



### Effets cardiaques:


#### - VER et DIL (VER > DIL) :

- effets bloquants sur l'excitabilité des cellules dites lentes des noeuds SA et AV (→ ↑ temps de conduction AV, ↓ fréquence cardiaque), et peu d'effets sur les cellules dites rapides (cfr courants  $\text{Ca}^{2+}$  vs  $\text{Na}^+$ )
  - ↓ arythmies
  - précaution si déjà ↑ temps de conduction AV
- effets inotropes négatifs (à fortes doses)
  - C.I. dans l'insuffisance cardiaque

#### - DHP :

- effets sur la conduction AV et la contractilité **.. souvent masqués ..** par stimulation sympathique réflexe suite à la baisse de pression artérielle (→ légère augmentation de la fréquence cardiaque)

### Effets vasculaires (artériels):

- DHP + vasodilatatrices que VER et DIL: 10x (niv. systémique)  
et 30x (niv. coronaire)
- ↓ résistance vasculaire artérielle (= ↓ postcharge → effets cardiaques)
  - protection coronaire/cérébrale (réduction des spasmes) 
  - réflexe adrénergique: tachycardie (DHP 'rapides' >> DHP LP, VER, DIL); favorise l'ischémie (!! chez le patient angineux)
  - risque de "vol coronaire" (= déviation du sang des zones ischémiques vers les zones saines) suite à ↑ débit au niveau des coronaires saines vs coronaires ischémiques/sténosées/athéroscléreuses déjà dilatées au max. (!! douleur angineuse paradoxale chez le patient angineux traité par les antagonistes calciques)

### Effets rénaux:

Vasodilatation + effet natriurétique au début du traitement  
(≠ autres vasodilatateurs connus pour ↑ rénine)

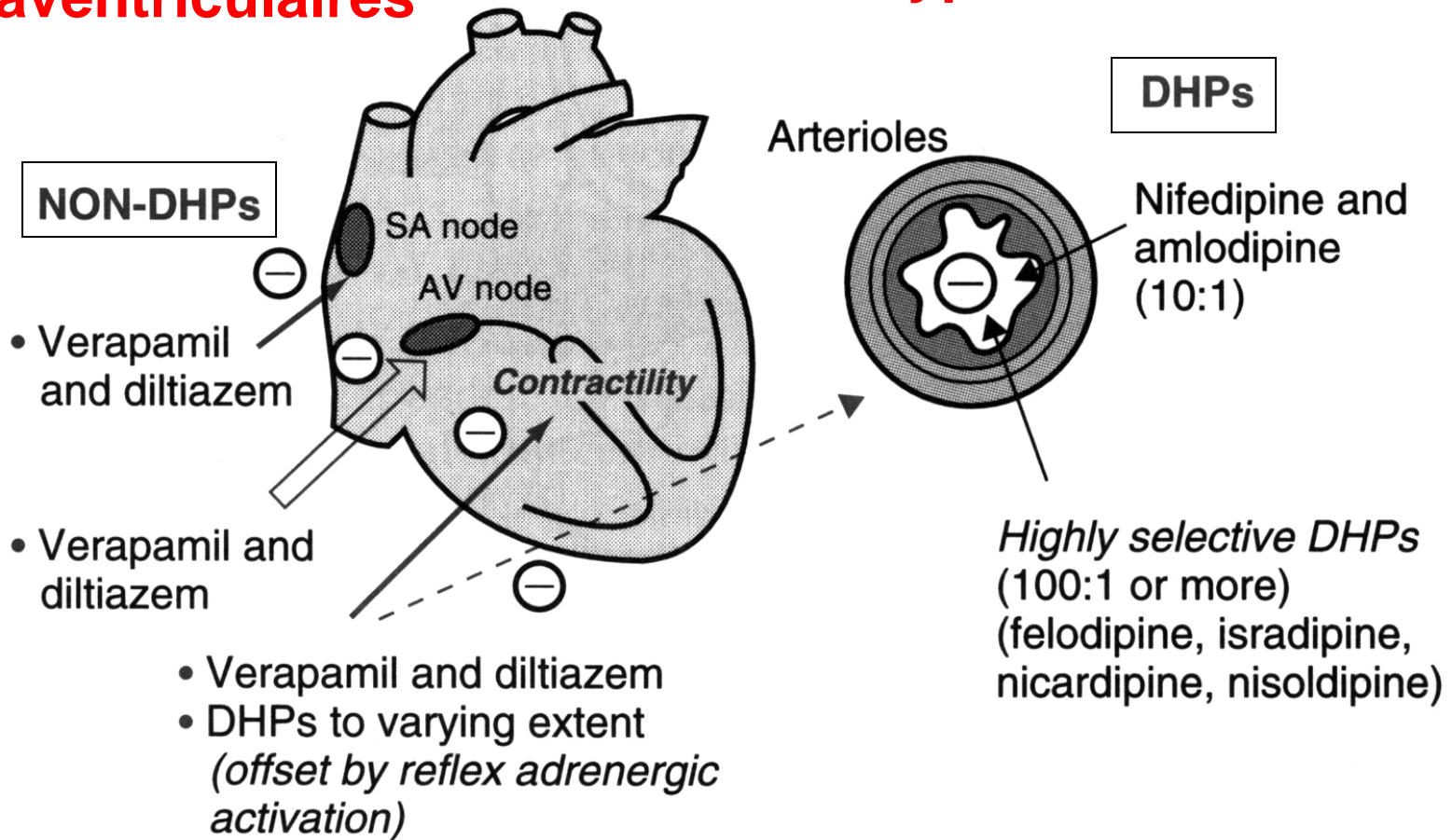


# CARDIAC vs VASCULAR SELECTIVITY

Opie (2001)

## Tachycardies supraventriculaires

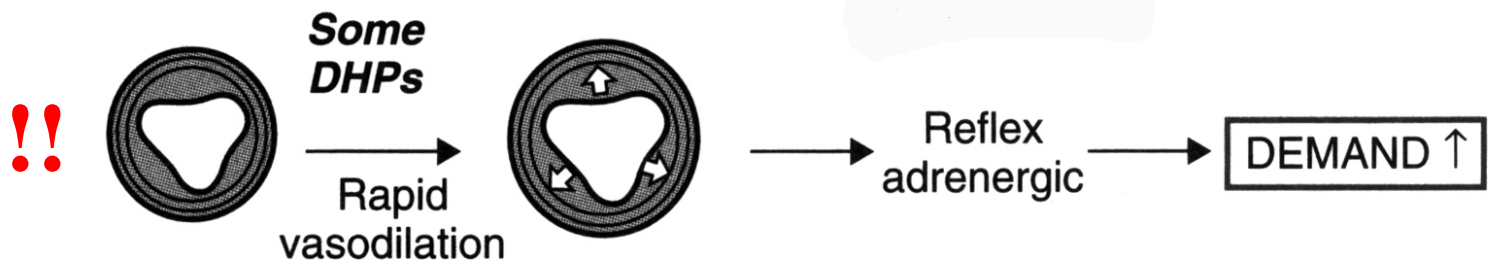
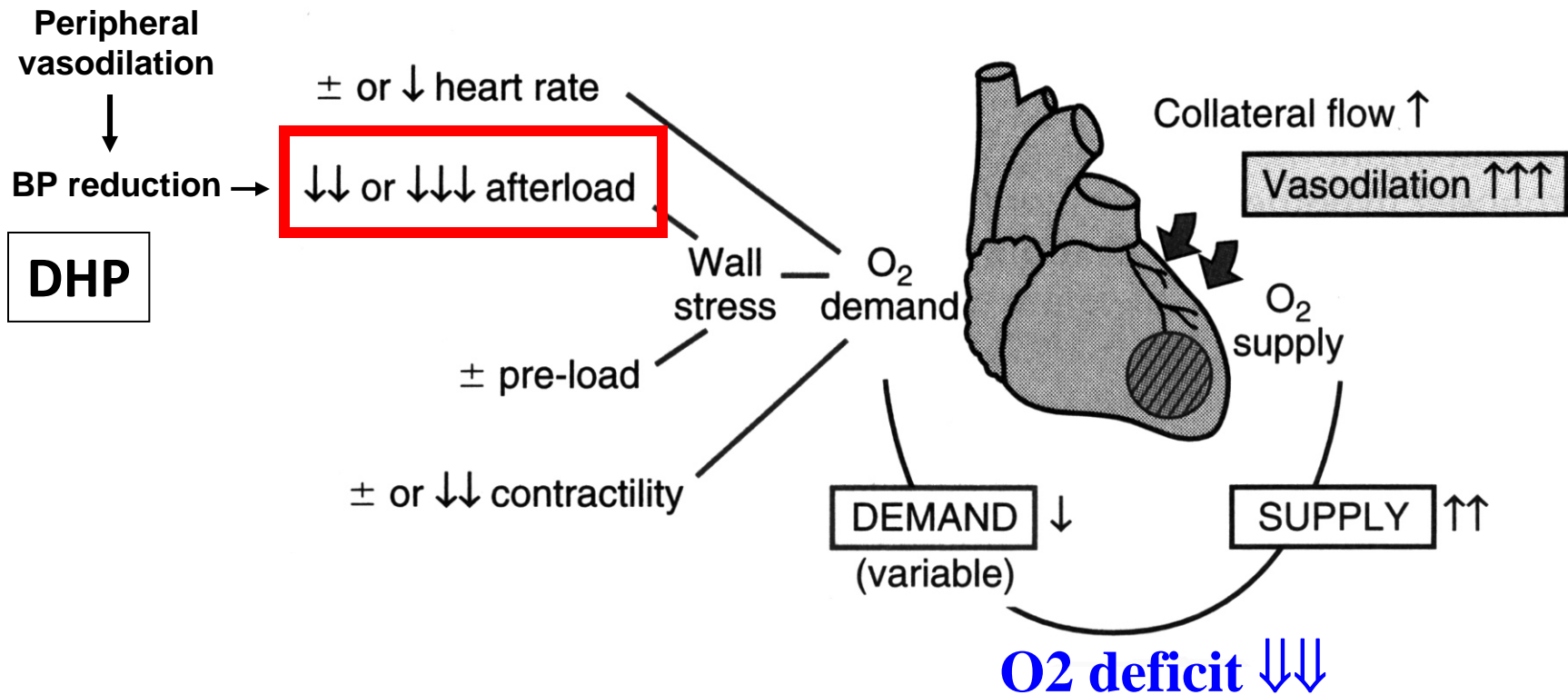
## Hypertension artérielle





# Insuffisance coronaire (Angor)

Opie (2001)



## ❑ **Hypertension artérielle** (DHP>DIL>VER)

(d'autant plus efficace que la pression artérielle est élevée et que les taux de rénine sont bas (cfr. personnes âgées et d'origine africaine)).

## ❑ **Fibrillation auriculaire** (VER>DIL)

## ❑ **Insuffisance coronaire ou « Angor »**

➤ Angor spastique

➤ Angor stable et d'effort : DHP (prol.) > VER

## ❑ Pathologies vasculaires périphériques:

➤ **Migraine** (flunarizine), **vertige** (nimodipine, flunarizine et cinnarizine)

➤ **Hémorragies sous-arachnoïdiennes** (nimodipine en prévention des épisodes d'ischémies aiguës consécutives aux hém. s-a.)

➤ **Maladie de Raynaud**

**Note (Pharmacothérapie):** à la différence des  $\beta$ -bloquants:

*pas de bronchospasmes et d'aggravation d'affections vasculaires périphériques*

*( $\Rightarrow$  justification si asthme et diabète)*

## Effets secondaires:

*Variables puisque liés à leur tropisme vasculaire ou myocardique:*

- Flushs, céphalées, palpitations (DHP) : surtout lors de la 1<sup>ère</sup> administration et avec les substances de courtes durées d'action
- Oedèmes des chevilles (DHP): lors d'un usage chronique (aussi prise de poids)
- Effets hypotenseurs parfois exacerbés chez personnes âgées (lq réflexe adrénergique atténué)
- Reflux gastro-oesoph., constipation (VER>DHP); hyperplasie gingivale
- Troubles de conduction: allongement du temps de conduction AV

## Contre-Indications:

- VER>DIL: association avec  $\beta$ -bloquants\* et Insuffisance cardiaque;
- DHP: Angor instable (en partic. DHP 'rapides' de 1<sup>ère</sup> génération)

*\*contrairement à l'association DHP/ $\beta$ -bloquants:  $\uparrow$  effet hypotenseur par  $\downarrow$  réflexe adrénergique*

### - Posologie:

- 1 seule prise au vu de la longue demi-vie: amlodipine, barnidpine, lercanidipine, felodipine, lacidipine
- 1 à 2 prises: nicardipine, nisoldipine, nifedipine lib. prol.

**Note (Pharmacothérapie):** : intérêt de la durée prolongée pour une couverture maintenue au petit matin = statistiquement, moment de survenue le + fréquent des accidents ischémiques

### - Métabolisme :

- Tous les antagonistes calciques sont des substrats du CYP3A4
- Le vérapamil et le diltiazem sont des inhibiteurs du CYP3A4

### - Lipophilie:

- Nimodipine: très lipophile ( $\Rightarrow$  spasmes artériels cérébraux)

# Antagonistes calciques; pourquoi des $t_{1/2}$ différents ou la comparaison nifédipine / amlodipine...

