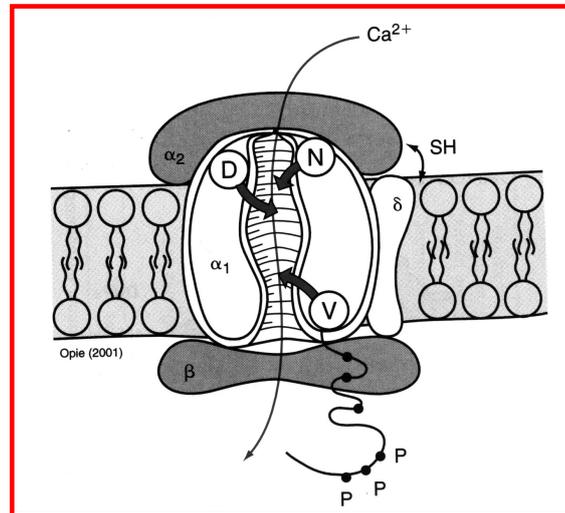


ANTAGONISTES CALCIQUES

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

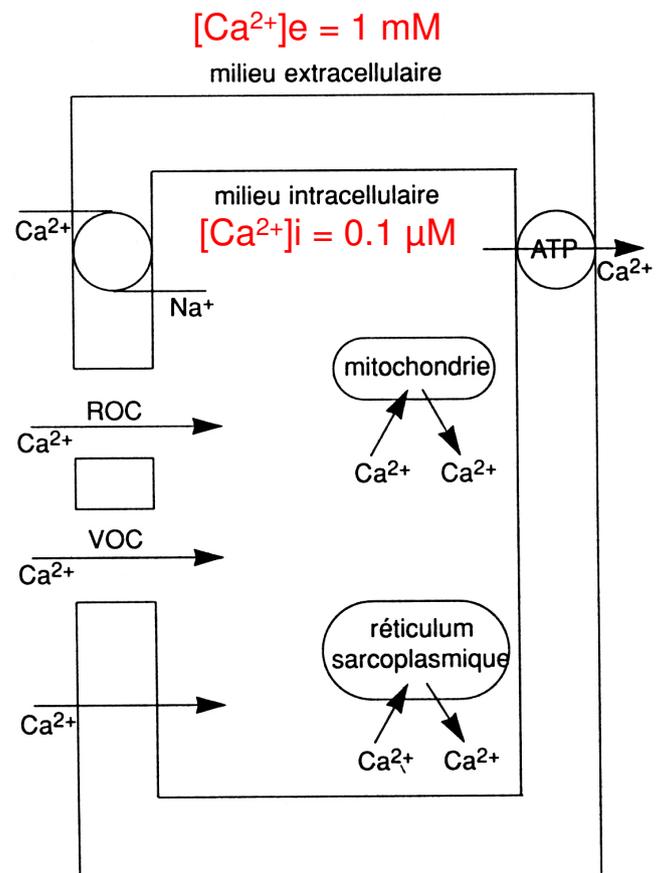


1

Introduction

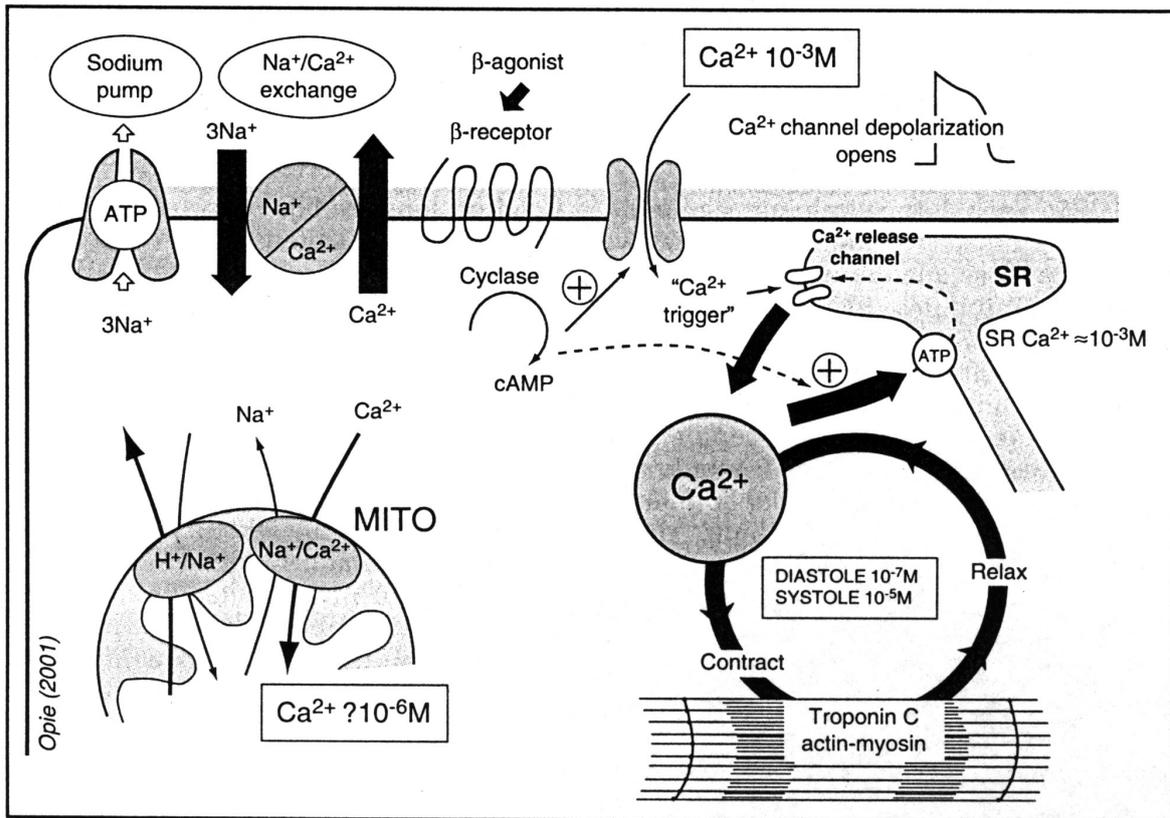
Calcium = messenger intracellulaire ubiquitaire impliqués dans de nombreux processus biologiques tq les couplages excitation-sécrétion ou excitation-contraction (ECC)

→ 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



2

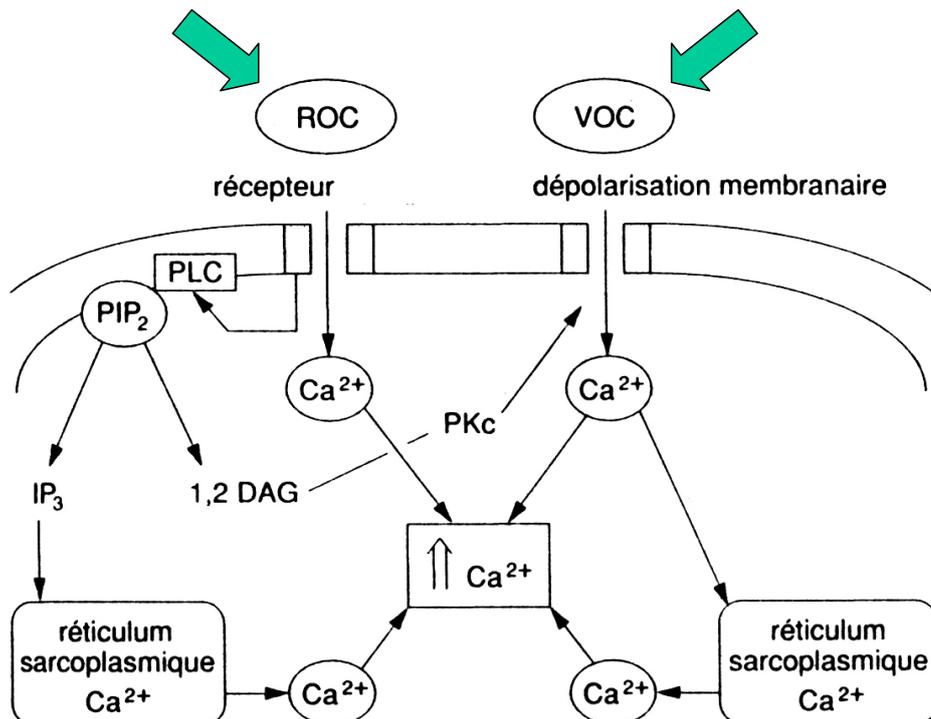
Homéostasie calcique dans le myocarde:



Canaux calciques membranaires

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

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

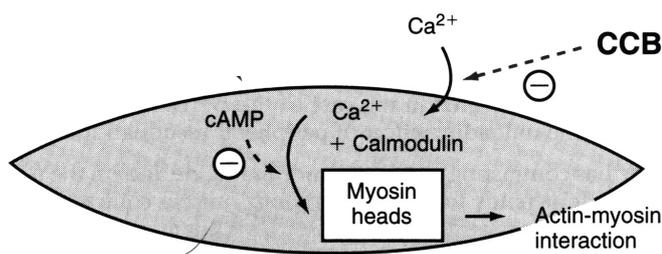


Introduction

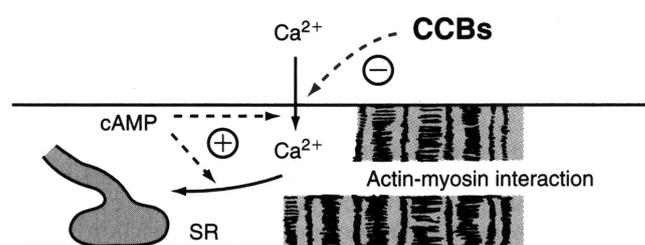
Différents types de VOC (fct de localisation et caract. électrophysiologiques):

- 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 (« Transient ») → automatisme niv. noeud SA, par ex.)
- Type L : niveau m. lisse et m.cardiaque (conductance + élevée et durée d'ouverture prolongée (« Long-lasting ») → coupl. excitation-contraction

= cibles des antagonistes calciques (CCB)



les antag. calciques inhibent la contraction du muscle lisse

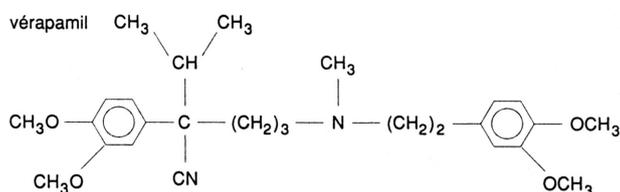


les antag. calciques inhibent la contraction du muscle cardiaque

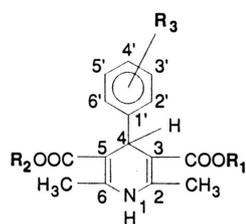
Opie (2001)

5

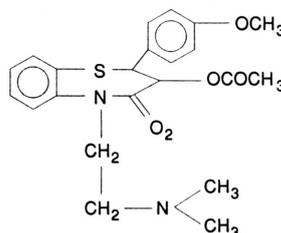
Molécules



dihydropyridines (structure générale)



diltiazem



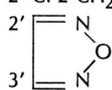
| | | | |
|--------------|---|--|---|
| nifédipine | R ₁ CH ₃ | R ₂ CH ₃ | R ₃ 2'-NO ₂ |
| nimopidine | CH ₂ CH ₂ CH ₃ | CH ₂ OCH ₃ | 3'-NO ₂ |
| nitrendipine | C ₂ H ₅ | CH ₃ | 3'-NO ₂ |
| nilupidine | CH ₂ CH ₂ H ₃ | C ₃ H ₇ O(CH ₂) ₂ | 2'-NO ₂ |
| félodipine | CH ₃ | C ₂ H ₅ | 2',3-dichloro |
| nisoldipine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

Figure 10.3 : Structure chimique des principaux inhibiteurs calciques.

6

Mécanismes d'action

Classification des antagonistes calciques :

- Dihydropyridines ou DHP (nifédipine)
- Phénylalkylamines (vérapamil ou VER)*
- Benzothiazépines (diltiazem ou DIL)*
- Diphénylpipérazines (cinnarizine)
- **Autres: bromure de pinavérium***

* ionisés au pH physiologique

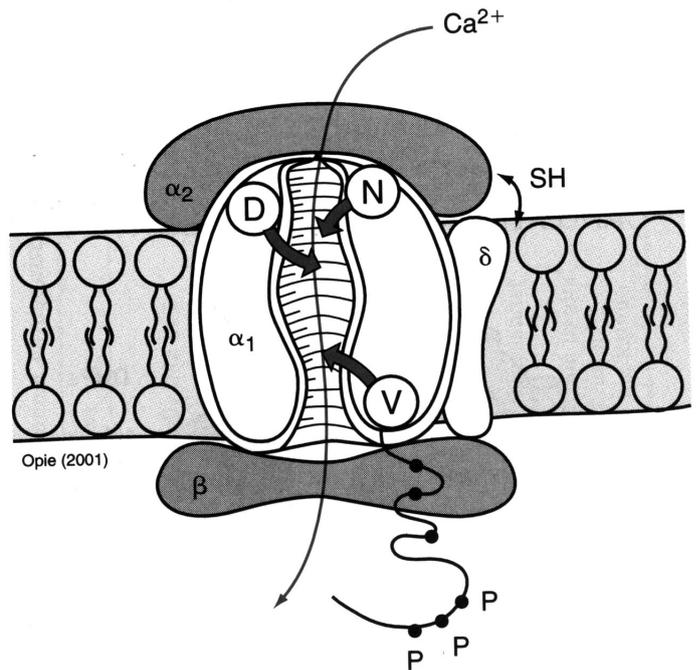
Les VOC de type L :

5 sous-unités

dont la sous-unité α_1

qui lie les antagonistes calciques

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



Opie (2001)

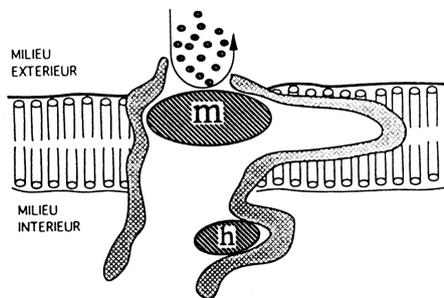
7

Mécanismes d'action

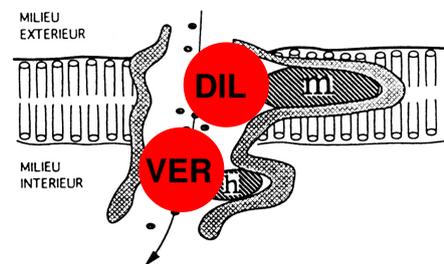
Théorie du récepteur modulé :
la liaison d'une drogue à un site localisé au sein d'un canal est directement influencée par l'état du canal*, lui-même directement dépendant du potentiel membranaire.

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

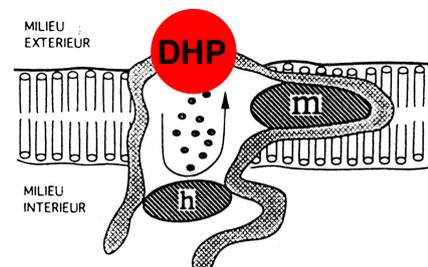
En électrophysiologie, activation est synonyme d'augmentation de probabilité d'ouverture.



Fermé
(prob. faible)
Mode 1



Ouvert
(prob. max)
Mode 2



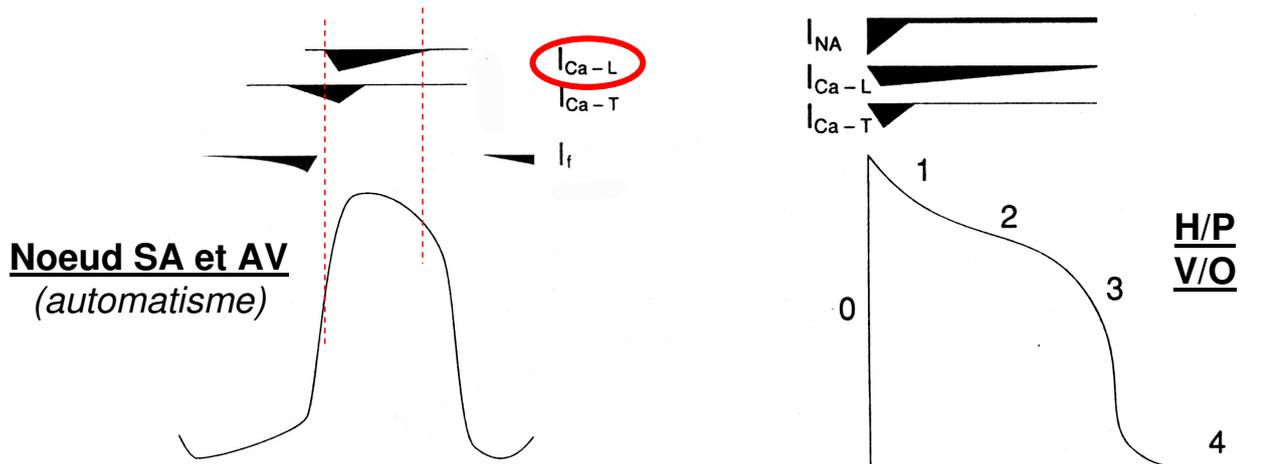
Inactif
(prob. nulle)
Mode 0

8

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 (dépolérisation 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 pharmacologiques

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 V, O, H-P (cfr dépendance des courants Ca^{2+} vs Na^+)
→ ↓ arythmies

⚠ → précaution si déjà ↑ temps de conduction AV

- effets inotropes négatifs (à fortes doses)
→ cardiomyopathies hypertrophiques (cfr ↓ consommation O_2)

⚠ → 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)
 - par facilitation à l'éjection via ↓ postcharge
- réduction de l'hypertrophie cardiaque et des lésions vasculaires (action protectrice en partie indépendante des effets sur la tension)

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 adrénurgique: 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)

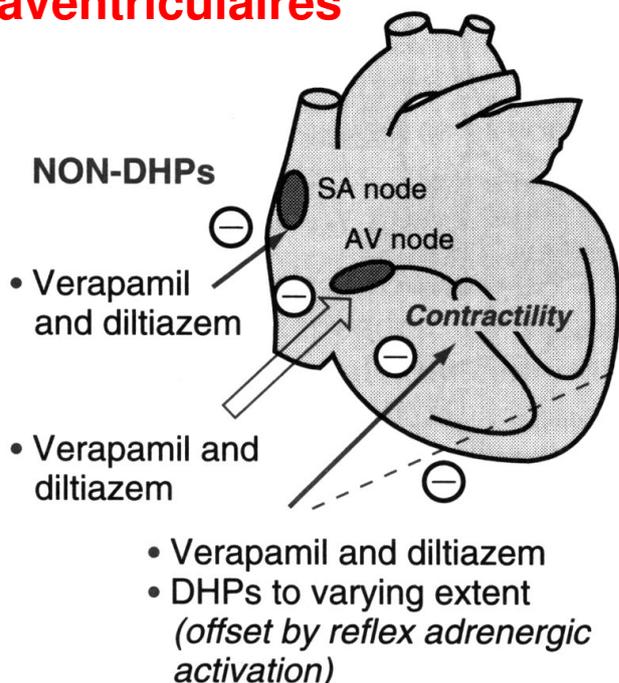
11

Indications

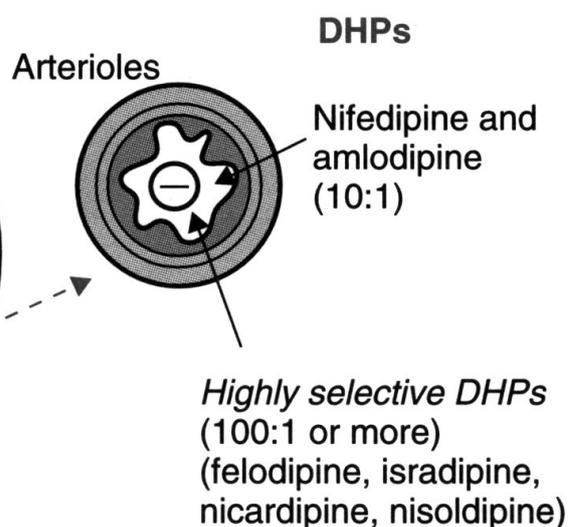
CARDIAC vs VASCULAR SELECTIVITY

Opie (2001)

Tachycardies supraventriculaires



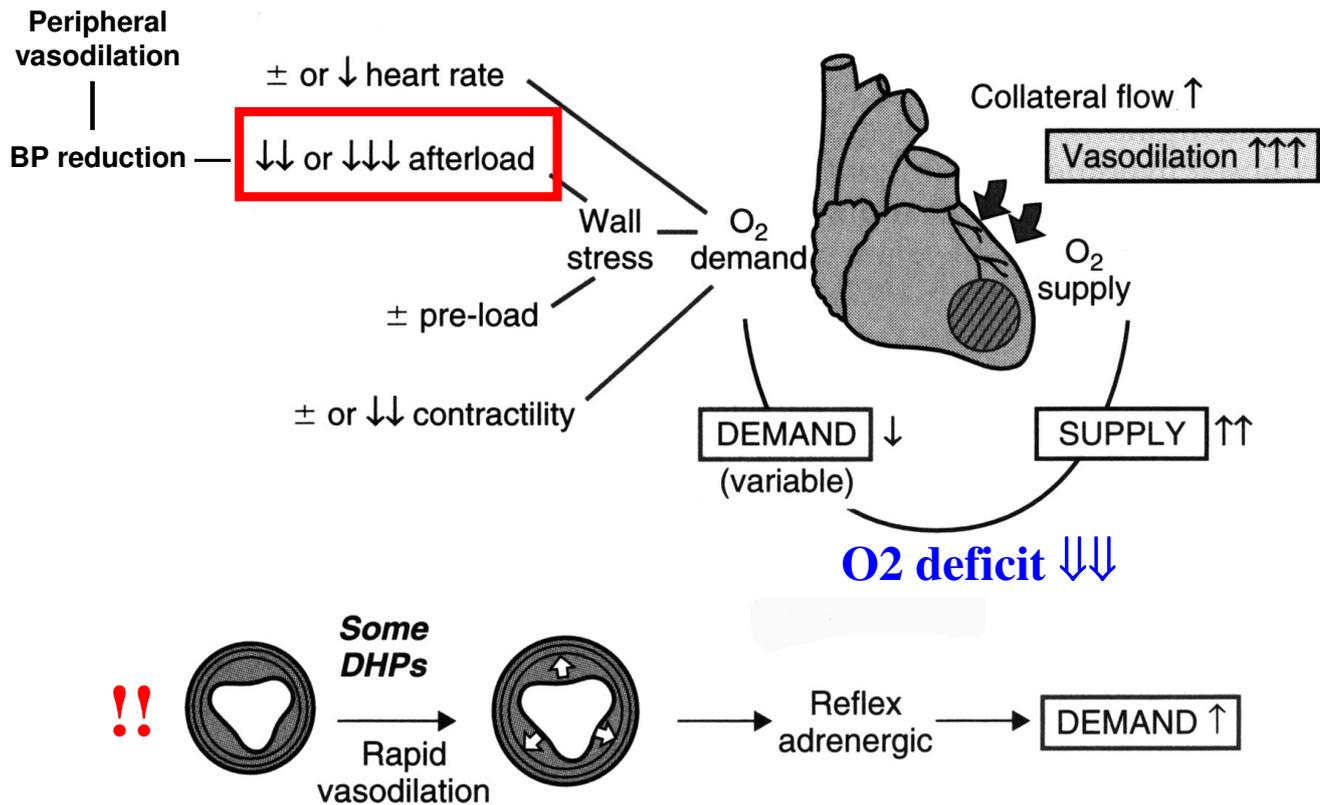
Hypertension artérielle



12

Insuffisance coronaire (Angor)

Opie (2001)



13

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)).

Tachycardies supraventriculaires (VER et DIL, surtout iv) et **fibrillation auriculaire** (VER)

Insuffisance coronaire ou « Angor »

- Angor spastique
- Angor stable et d'effort : VER/DIL et DHP à effets prolongés (amlodipine, félodipine, nifédipine-retard)

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**

14

Effets secondaires:

Variables puisque liés à leur tropisme vasculaire ou myocardique:

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

Différents des β -bloquants: pas de bronchospasmes et d'aggravation d'affections vasculaires périphériques (\Rightarrow asthme, diabète)

Contre-Indications:

- Association VER-DIL et β -bloquants*: prudence et jamais en IV
- Angor instable (en partic. DHP 'rapides'), Insuffisance cardiaque (VER, DIL)
- Syndrome de Wolff-Parkinson-White et tachycardie ventriculaire

15

**contrairement à l'association DHP/ β -bloquants: \uparrow effet hypotenseur par \downarrow réflexe adrénurgique*

Pharmacocinétique

Tableau 10.VI : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des inhibiteurs calciques
* temps d'apparition de la concentration plasmatique maximale.

| | Résorption | Biodisponibilité | Fixation protéique | T _{max} * | Demi-vie | Métabolite actif |
|----------------|------------|------------------|--------------------|--------------------|----------|------------------|
| Nifédipine | > 90 % | 30 - 60 % | > 90 % | 0,7 h | 3 h | non |
| Vérapamil | > 90 % | 10 - 30 % | > 90 % | 1,5 h | 5 h | oui |
| Diltiazem | > 90 % | 30 - 60 % | > 90 % | 3 h | 5 h | oui |
| Nicardipine | > 90 % | 20 - 30 % | > 90 % | 0,5 h | 3 h | non |
| Nitrendipine | > 90 % | 10 - 30 % | > 90 % | 1,5 h | 8 h | non |
| Isradipine | > 90 % | 10 - 30 % | > 90 % | 6 h | 8 h | non |
| Nimodipine *** | > 90 % | 10 - 30 % | > 90 % | 0,5 h | 2 h | non |
| Féلودipine | > 90 % | 10 - 30 % | > 90 % | 4 h | 25 h | non |
| Lacidipine *** | > 90 % | 5 - 10 % | > 90 % | 1 h | 2 h | non |
| Amlodipine * | > 90 % | 60 - 80 % | > 90 % | 9 h | 45 h | non |

* amlodipine, felodipine, nisoldipine: t_{1/2} +++ (\Rightarrow moins d'effets sec.)

** nimodipine: Très lipophile (\Rightarrow cerveau)

*** lacidipine: efficacité 24h car accumulation tissulaire (effet réservoir)

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

Relation entre potentiel d'action et electrocardiographie de surface :

Sommation de toutes les activité électrique des tissus cardiaques
= électrocardiogramme!

