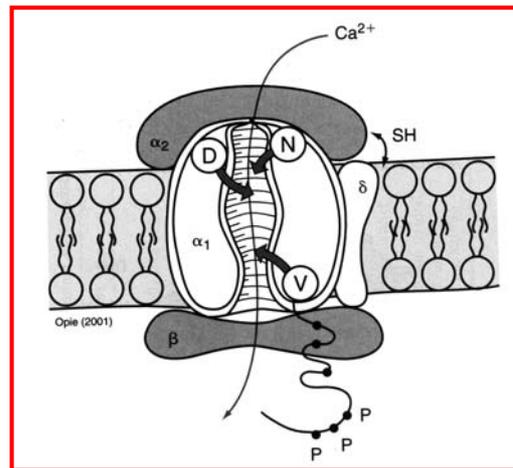


# ANTAGONISTES CALCIQUES

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

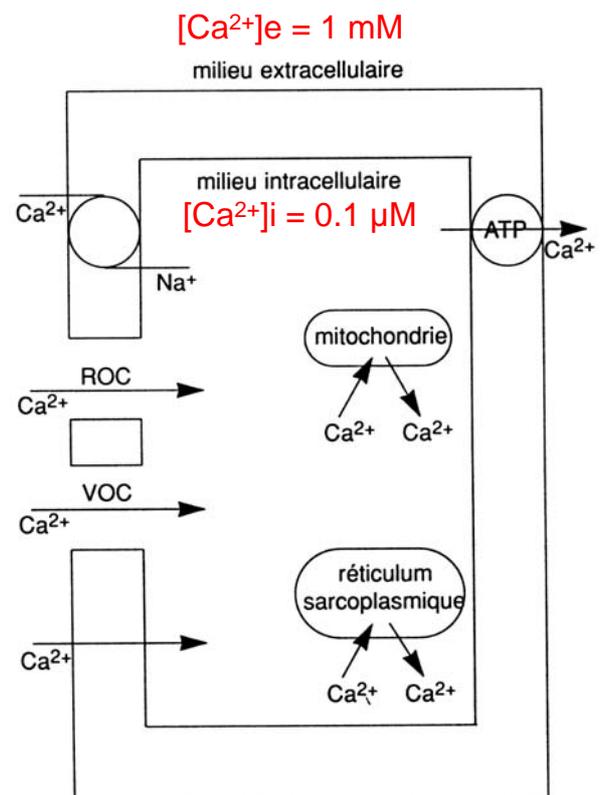


1

### Introduction

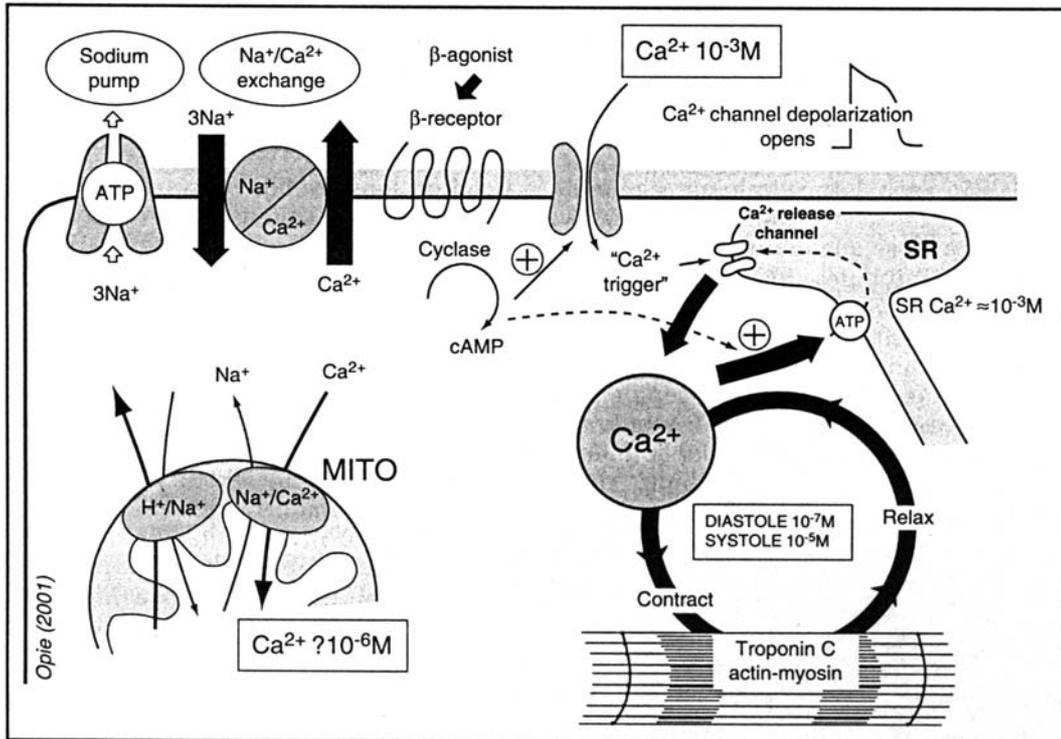
Calcium = messenger intracellulaire ubiquitaire impliqués dans de nombreux processus biologiques tq les couplages excitation-sécrétion ou excitation-contraction (ECC)

→ 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

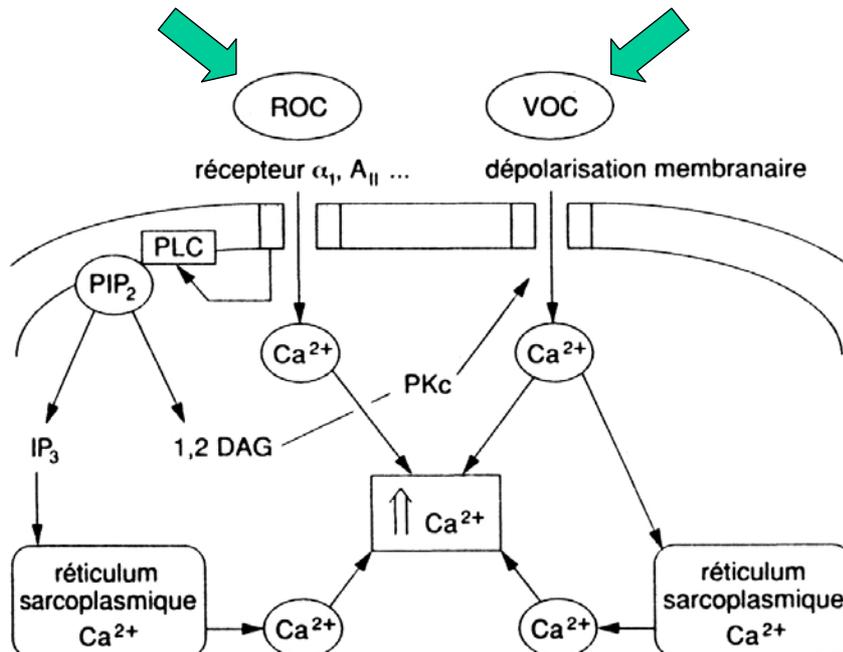
## Homéostasie calcique dans le myocarde:



## Canaux calciques membranaires

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

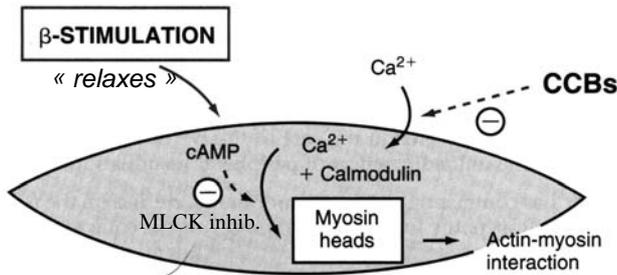
Voltage-Operated Channels;  
ouverture lors d'une dépolarisation.



## Introduction

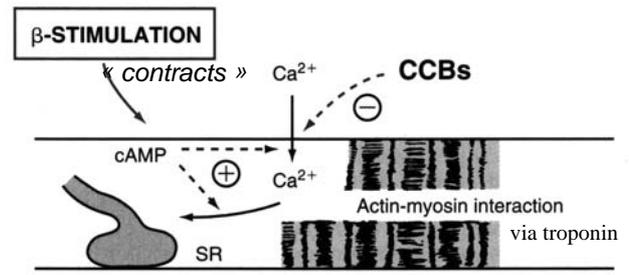
Différents types de VOC (fct de localisation et caract. électrophysiologiques):

- 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 ») → pénétration du  $\text{Ca}^{2+}$  au niveau du noeud SA, par ex.)
- Type L : niveau m. lisse et m.cardiaque (conductance + élevée et durée d'ouverture prolongée (« long-lasting ») → couplage excitation-contraction → cibles des antagonistes calciques (CCB) dans les 2 types de muscles



### SMOOTH MUSCLE

- *beta-blockade contracts*
- **CCB inhibits contraction**



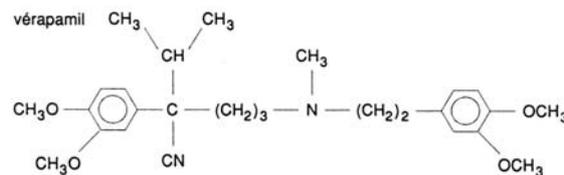
### HEART MUSCLE

- *beta-blockade inhibits contraction*
- **CCB inhibits contraction**

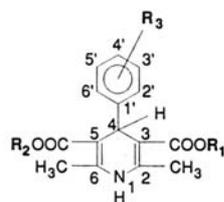
Opie (2001)

5

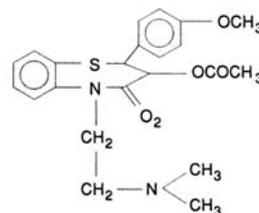
## Médicaments



dihydropyridines (structure générale)



diltiazem



nifédipine	R <sub>1</sub> CH <sub>3</sub>	R <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	R <sub>3</sub> 2'-NO <sub>2</sub>
nimopidine	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	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>
félodipine	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>	2'-
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.

6

## Mécanismes d'action

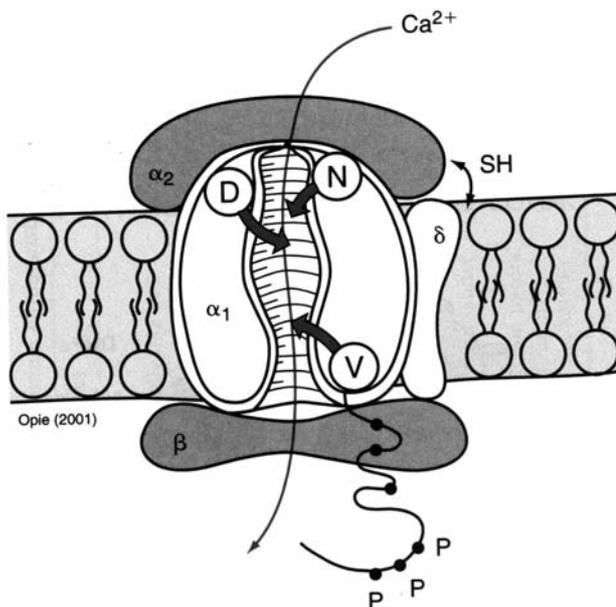
### Classification des antagonistes calciques :

- 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  $\alpha_1$   
qui lie les antagonistes calciques
- au pôle extracellulaire pour DHP
  - de façon « plus interne » pour VER et DIL



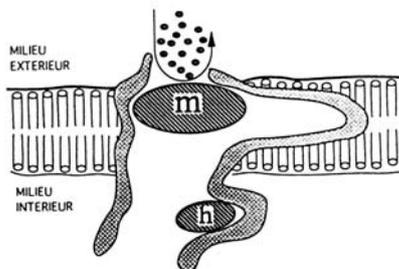
7

## Mécanismes d'action

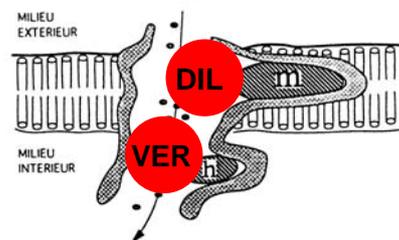
**Théorie du récepteur modulé :**  
la liaison d'une drogue à un site localisé au sein d'un canal est directement influencée par l'état du canal\*, lui-même directement dépendant du potentiel membranaire.

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

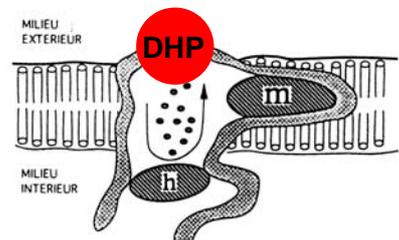
En électrophysiologie, activation est synonyme d'augmentation de probabilité d'ouverture.



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



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



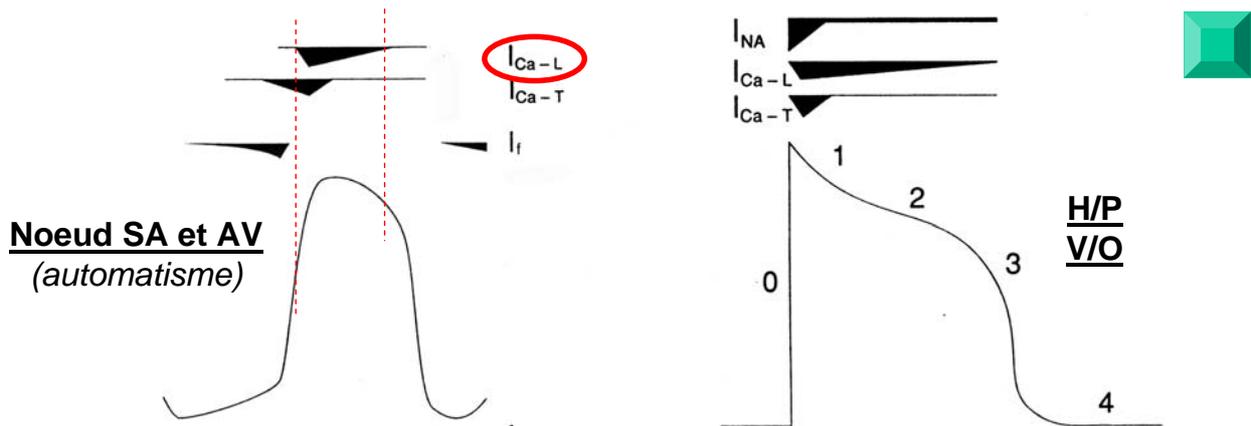
**Inactivé**  
(prob. nulle)  
**Mode 0**

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 (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.



## 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<sup>2+</sup> vs Na<sup>+</sup>)
    - ⇒ ↓ arythmies mais précaution si déjà ↑ temps de conduction AV
  - effets inotropes négatifs (à fortes doses)
    - ⇒ cardiomyopathies obstructives (cfr ↓ consommation O<sub>2</sub>)
    - ⇒ prudence voire 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
      - ⇒ aucun usage en rythmologie
  - 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 adrénergique: tachycardie (DHP>>VER et DIL)

⚠ Au niveau de coronaires athéroscléreuses (territoires ischémiques):  
risque de “vol coronaire” (= déviation du sang des zones ischémiques  
vers les zones saines) suite à ↑ débit au niveau des coronaires saines  
*versus* coronaires ischémiques/sténosées 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)

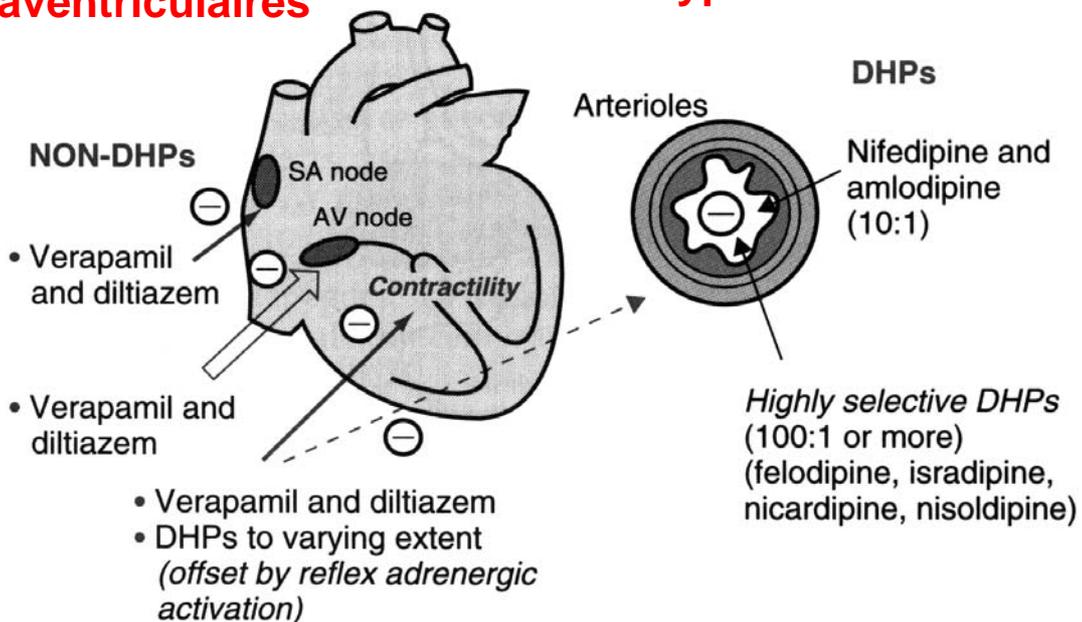
Indications

CARDIAC vs VASCULAR SELECTIVITY

Opie (2001)

**Tachycardies  
supraventriculaires**

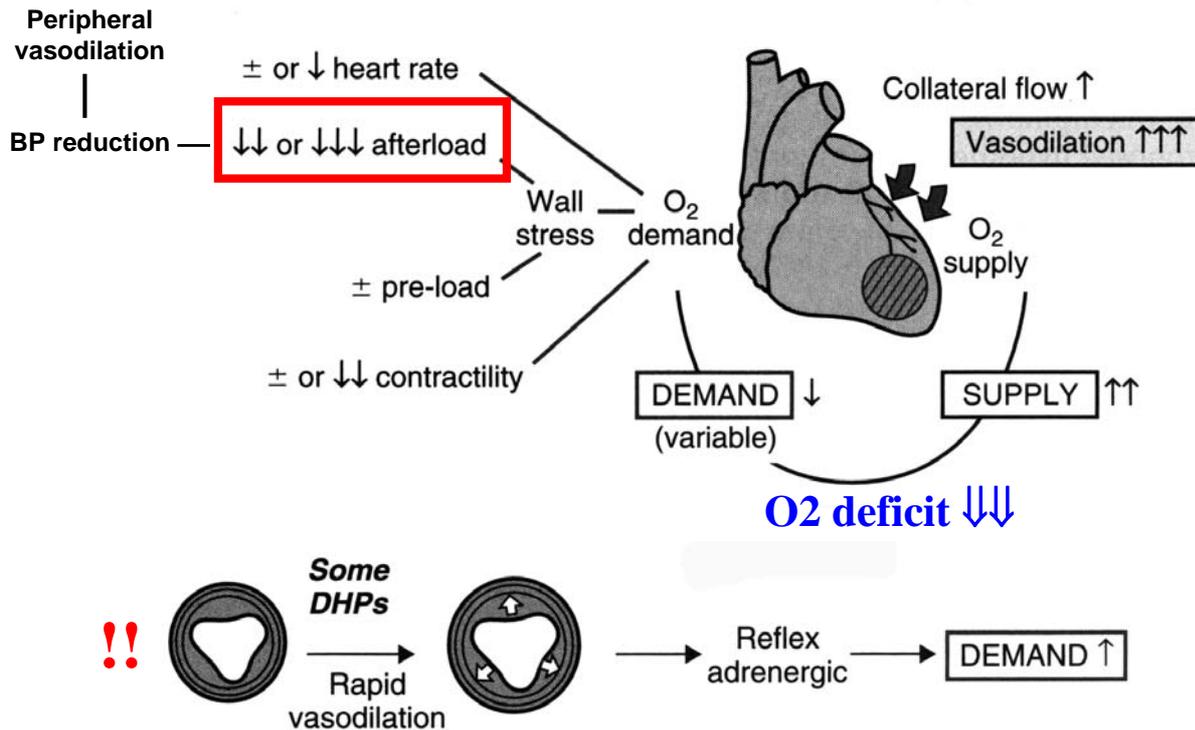
**Hypertension artérielle**



## Indications

### Insuffisance coronaire (Angor)

Opie (2001)



13

## Indications

### 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 (Iq réflexe adrénergique atténué)
- Reflux gastro-oesoph., constipation (VER>DHP); hyperplasie gingivale
- Troubles de conduction: allongement du temps de conduction AV

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

**Contre-Indications:**

- Association VER-DIL et  $\beta$ -bloquants\*: prudence et jamais en IV
- Insuffisance cardiaque (VER, DIL)
- Syndrome de Wolff-Parkinson-White et tachycardie ventriculaire

15

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

**Pharmacocinétique**

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

	Résorption	Biodisponibilité	Fixation protéique	T <sub>max</sub> *	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
Félodipine	> 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<sub>1/2</sub> +++ ( $\Rightarrow$  moins d'effets sec.)

\*\* nimodipine: Très lipophile ( $\Rightarrow$  cerveau)

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

Relation entre potentiel d'action et electrocardiographie de surface :

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

