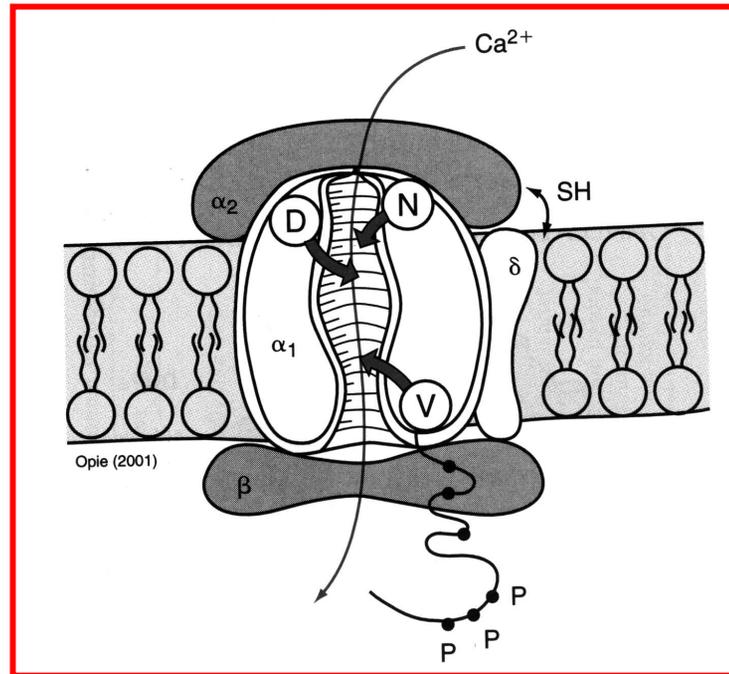


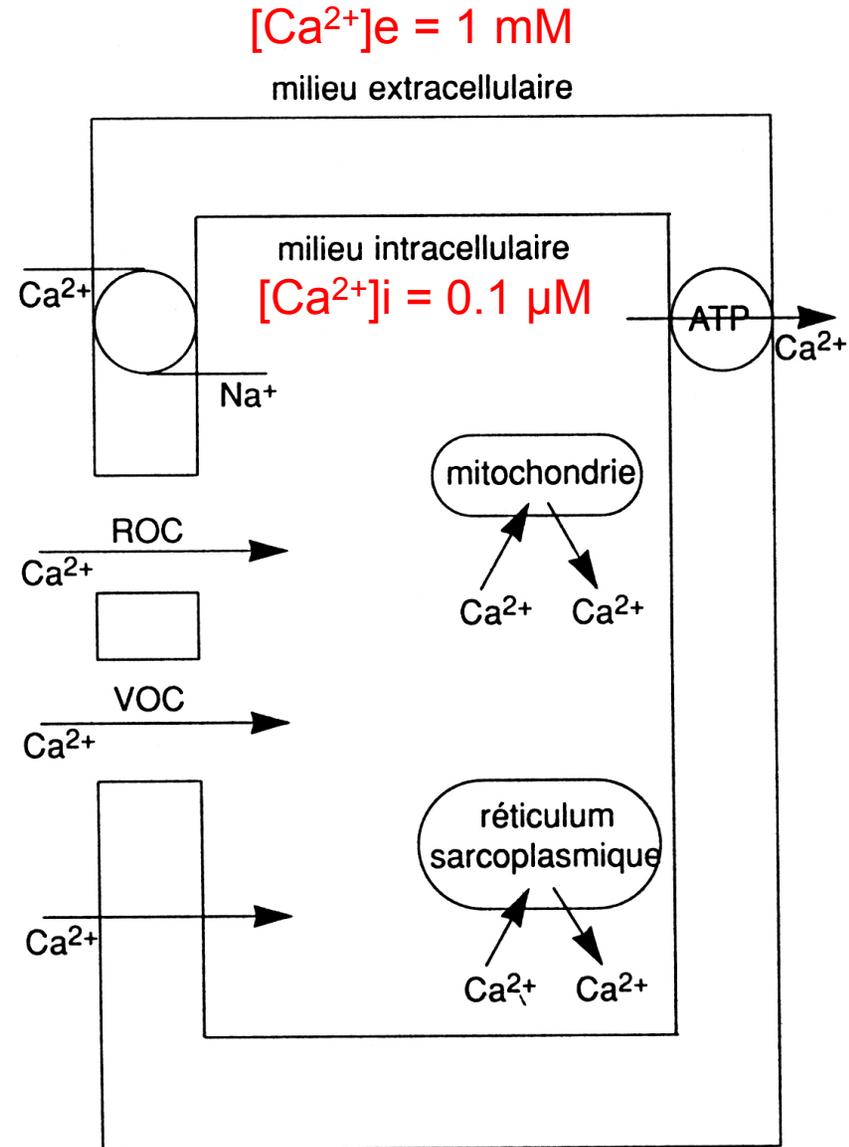
ANTAGONISTES CALCIQUES

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

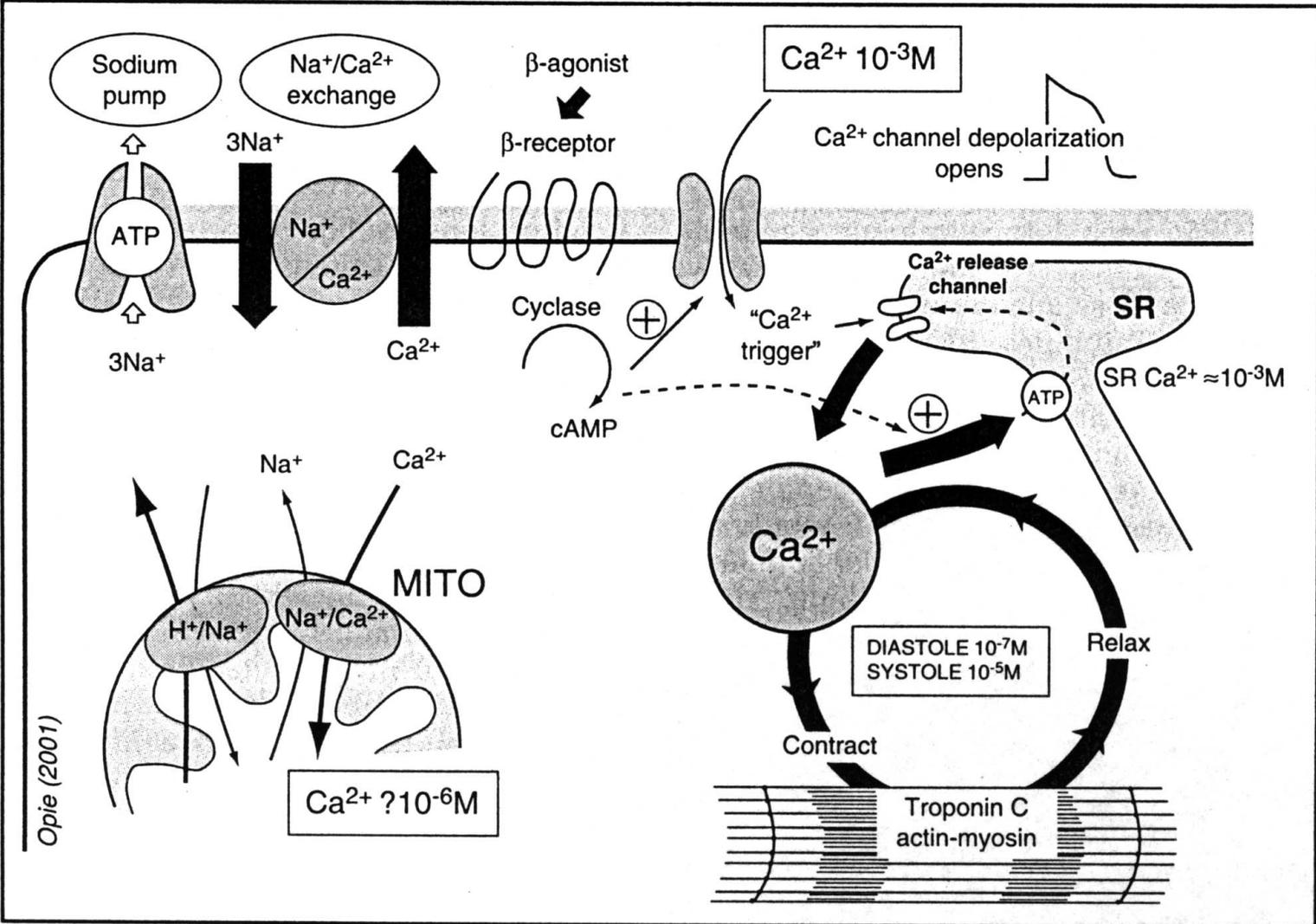


Calcium = messenger intracellulaire ubiquitaire impliqués dans de nombreux processus biologiques tq les couplages excitation-sécrétion ou excitation-contraction (ECC)

→ 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



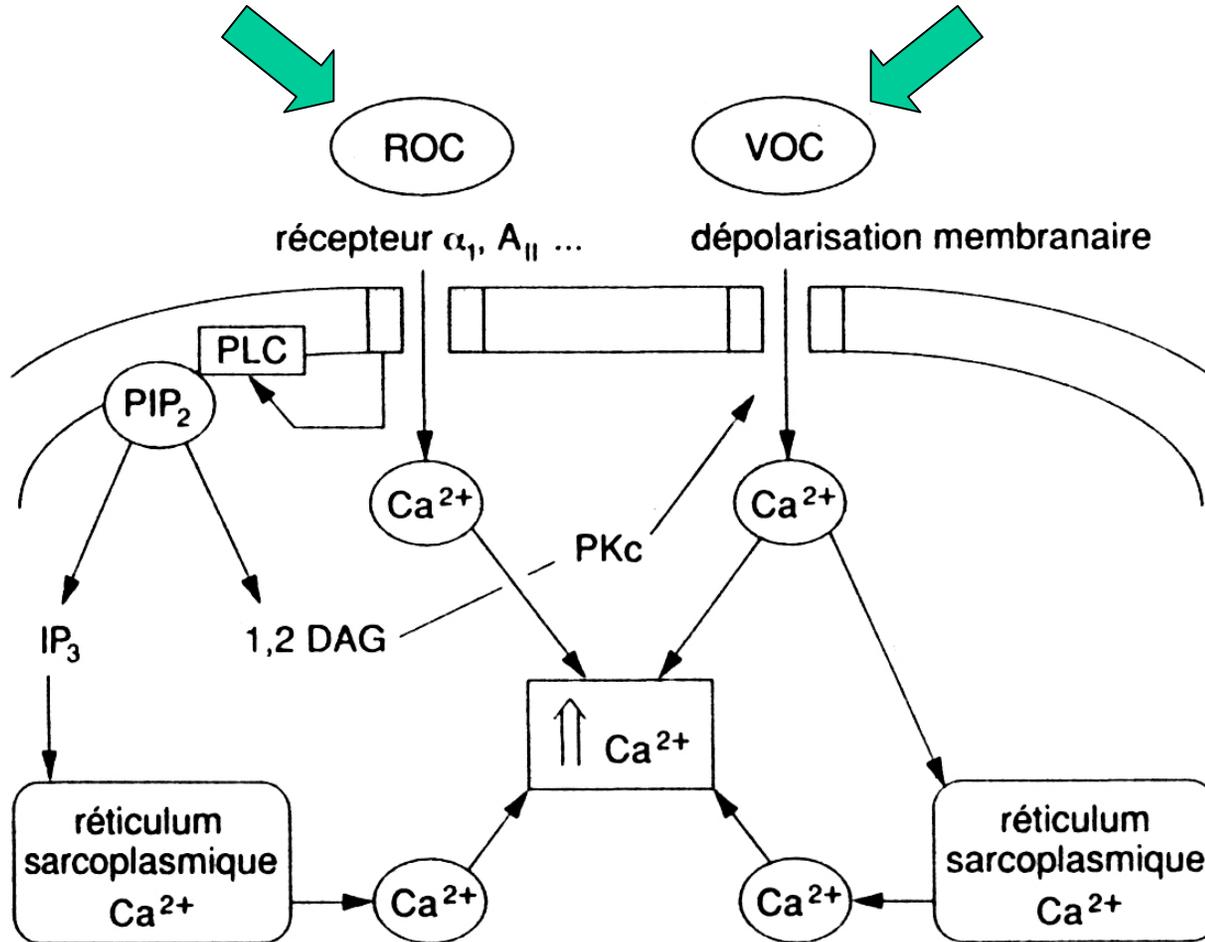
Homéostasie calcique dans le myocarde:



Canaux calciques membranaires

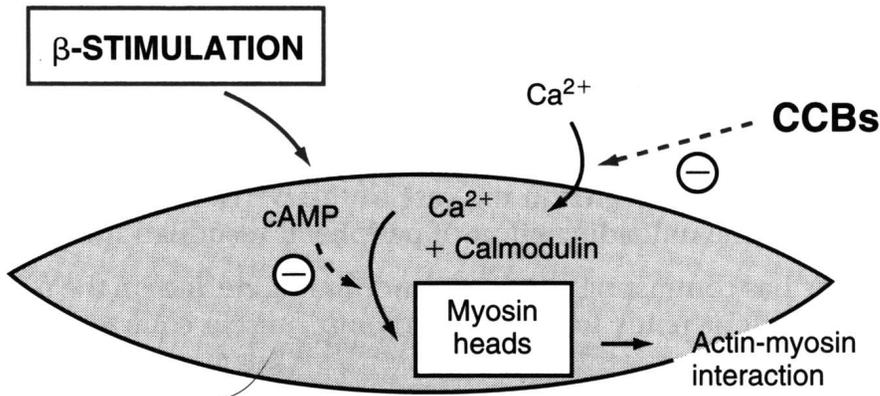
Receptor-Operated Channels;
ouverture dép. de la liaison de l'agoniste.

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



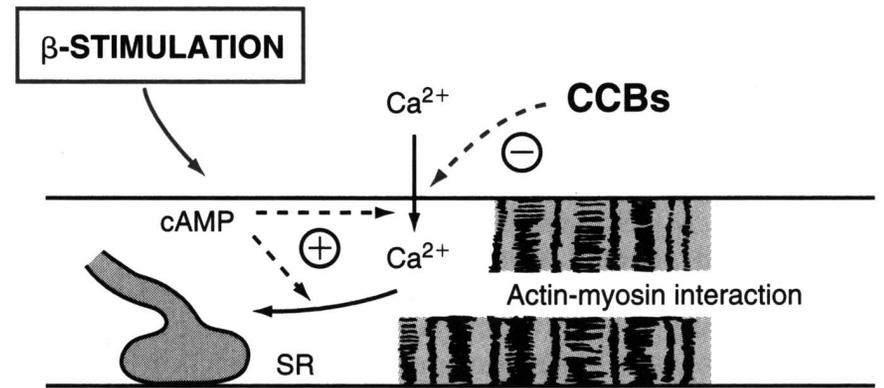
Différents types de VOC (fct de localisation et caract. électrophysiologiques):

- 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 (« transient ») → pénétration du Ca 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 dans les 2 types de muscles



SMOOTH MUSCLE

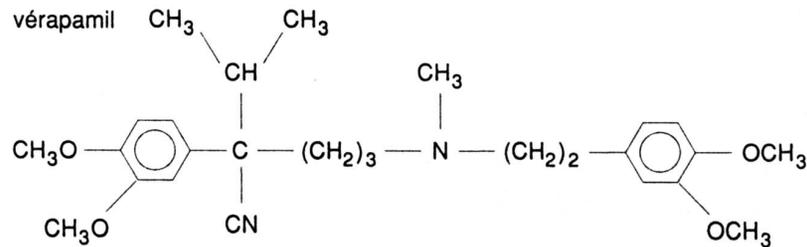
- *beta-blockade contracts*
- **CCB inhibits contraction**



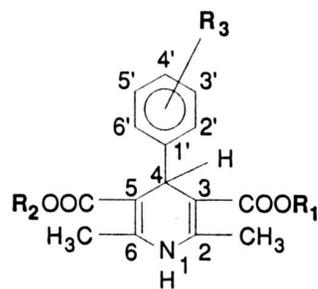
HEART MUSCLE

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

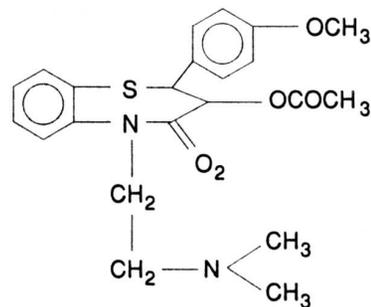
Opie (2001)



dihydropyridines (structure générale)



diltiazem



| | R ₁ | R ₂ | R ₃ |
|--------------|---|--|--|
| nifédipine | CH ₃ | CH 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 |
| féلودipine | 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 | |
| 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.

Classification des antagonistes calciques :

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

* *ionisés au pH physiologique*

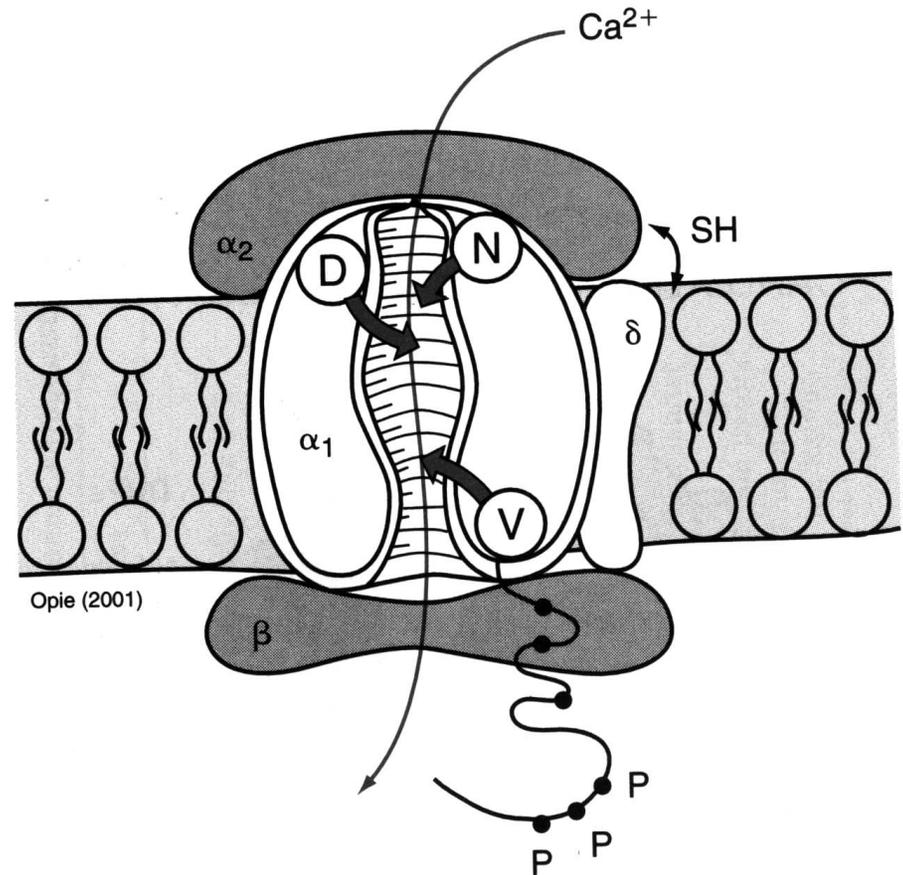
Les VOC de type L :

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

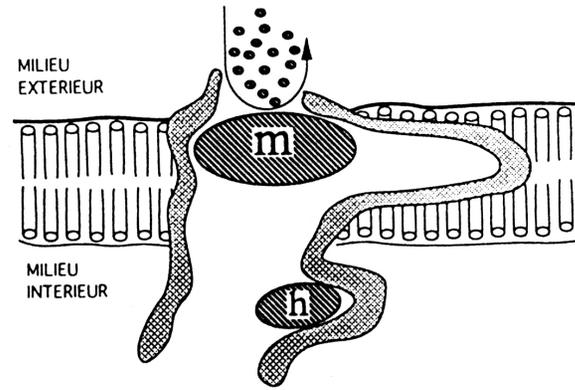


Théorie du récepteur modulé :

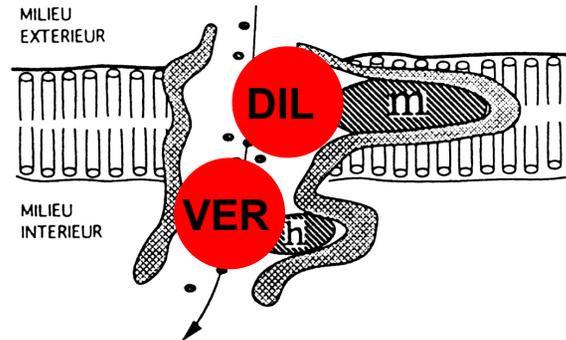
la liaison d'une drogue à un site localisé au sein d'un canal est directement influencée par l'état du canal*, lui-même directement dépendant du potentiel membranaire.

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

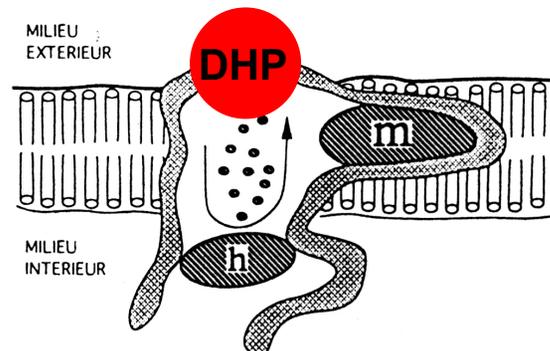
En électrophysiologie,
activation est synonyme
d'augmentation
de probabilité d'ouverture.



Fermé
(prob. faible)
Mode 1



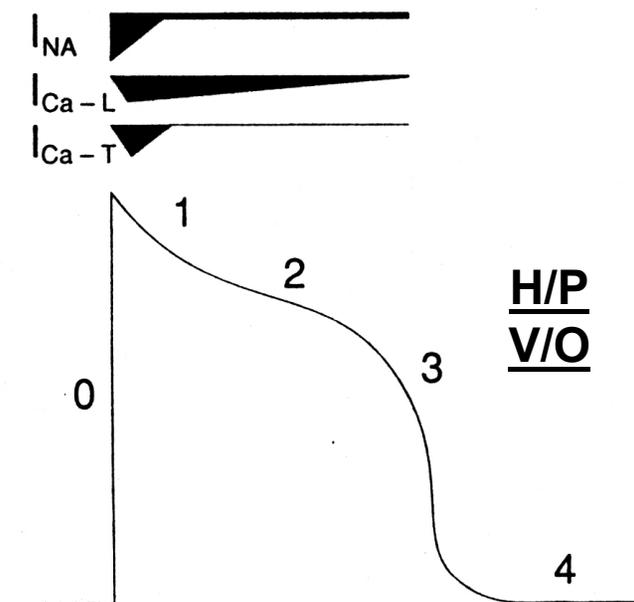
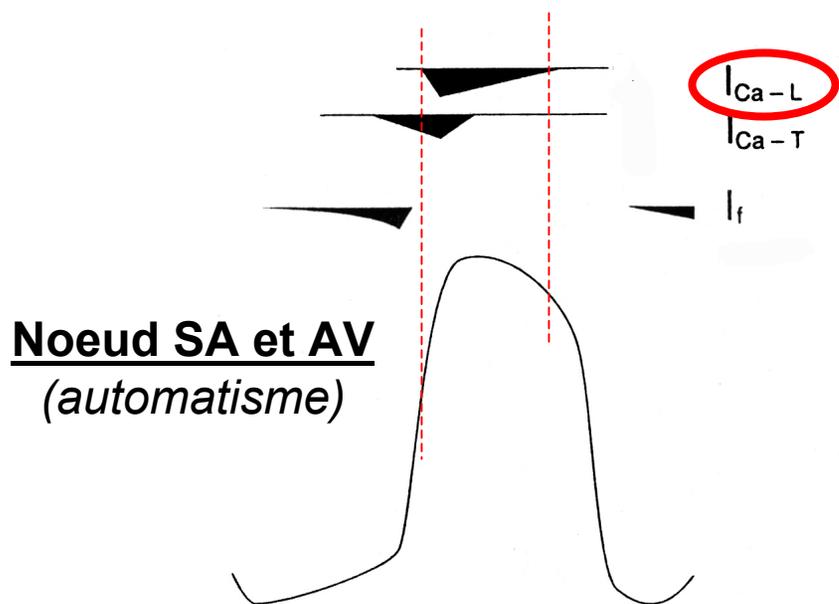
Ouvert
(prob. max)
Mode 2



Inactivé
(prob. nulle)
Mode 0

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 lient 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 cardiaques:

-VER et 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 vs Na)
 - ⇒ ↓ arythmies mais précaution si ↑ temps de conduction AV
- effets inotropes négatifs (à fortes doses)
 - ⇒ cardiomyopathies obstructives (cfr ↓ consommation O₂)
 - ⇒ prudence voire C.I. dans l'insuffisance cardiaque

-DHP :

- effets sur la conduction AV et la contractilité ... 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 et protection coronaire/cérébrale
- réflexe adrénargique: 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 déjà dilatées max.)

- douleur angineuse paradoxale chez le patient angineux traité par les antagonistes calciques

Effets rénaux:

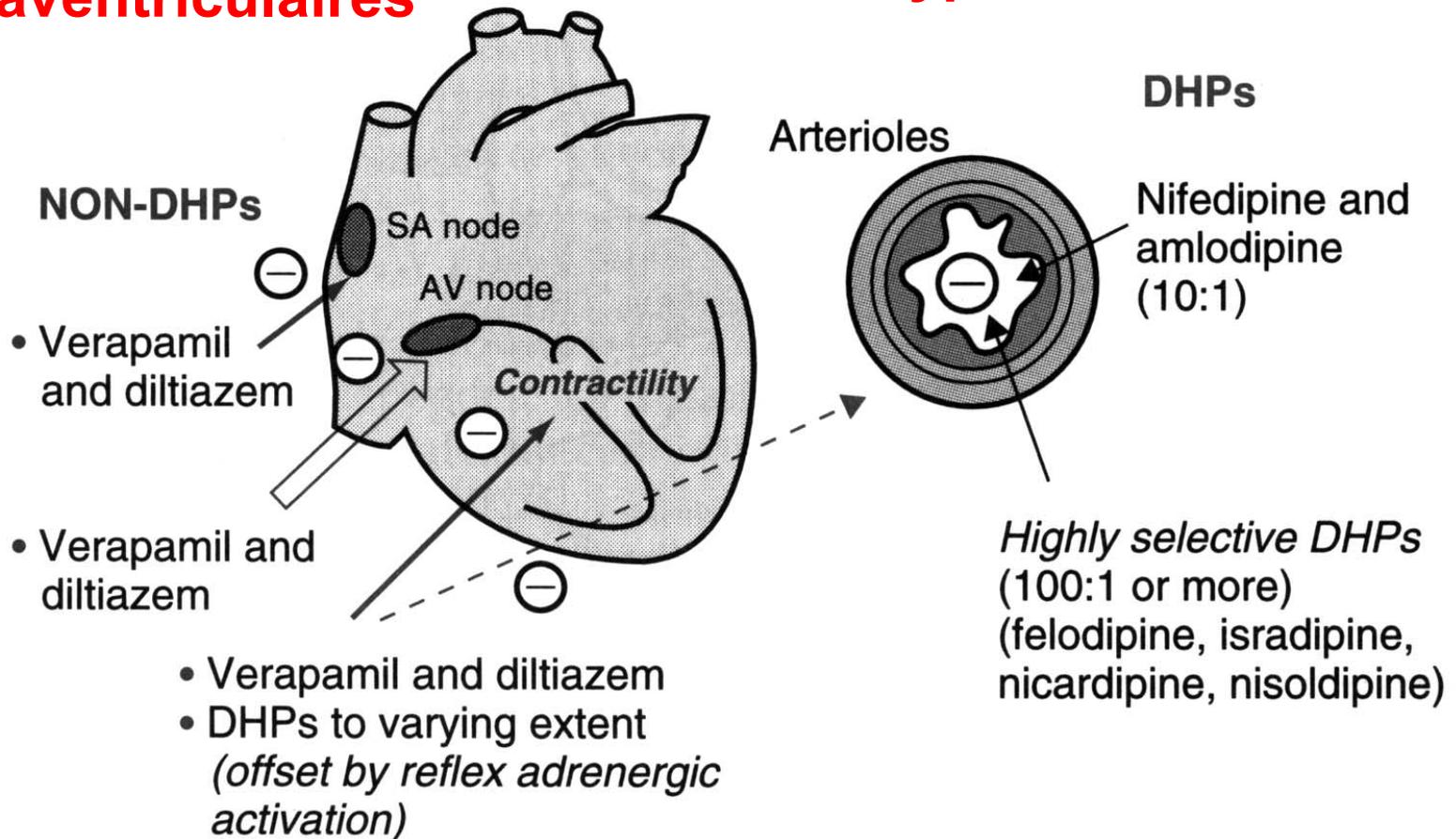
Vasodilatation + effet natriurétique au début du traitement
(≠ autres vasodilatateurs connus pour ↑ rénine)

CARDIAC vs VASCULAR SELECTIVITY

Opie (2001)

**Tachycardies
supraventriculaires**

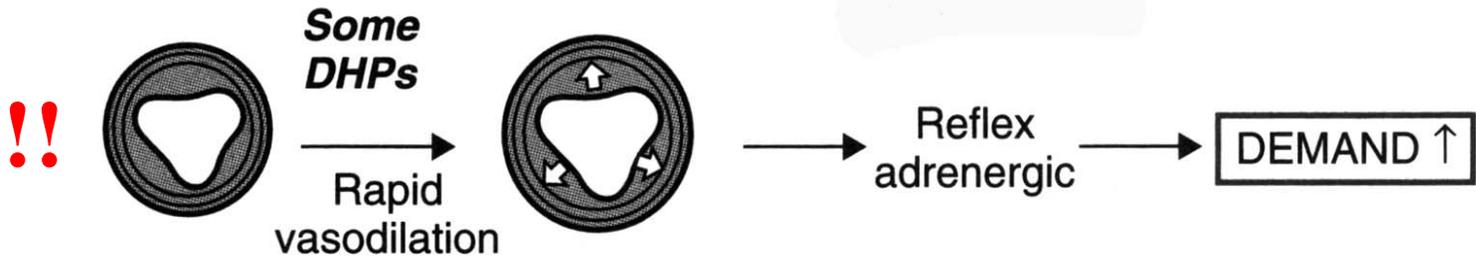
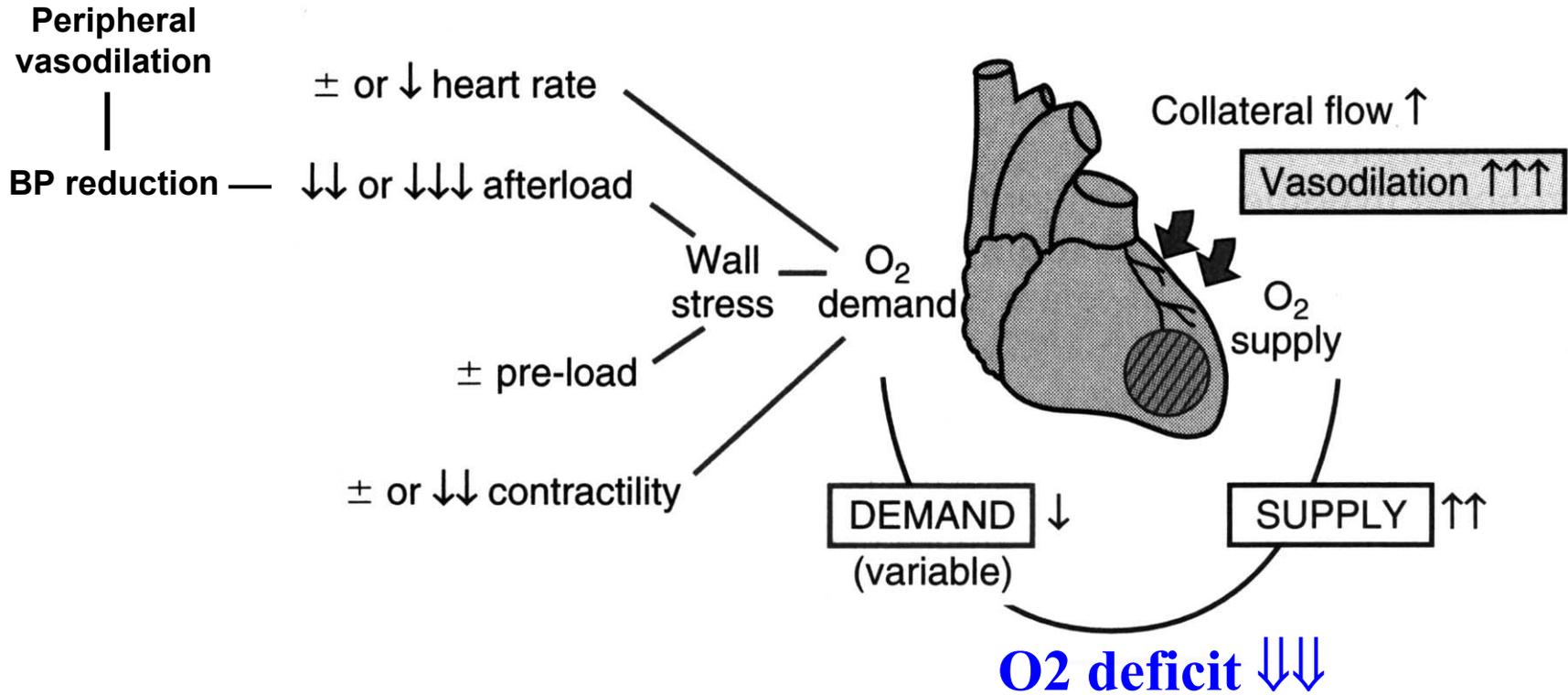
Hypertension artérielle



Indications :

Insuffisance coronaire

Opie (2001)



Indications:

- ❑ **Hypertension artérielle** (DHP>VER>DIL)
(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 ischémie myocardique)
 - Angor spastique
 - Angor d'effort: VER/DIL et DHP à effets prolongés (amlodipine, félodipine, nifédipine-retard)
 - Ischémie silencieuse et post-infarctus (DIL et 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**

Effets secondaires:

Variables puisque liés à leur tropisme vasculaire ou myocardique:

- Flushs, oedèmes (chevilles), céphalées, palpitations (DHP).
Surtout lors de la 1ère administration
et avec les substances de courtes durées d'action
- Effets hypotenseurs parfois exacerbés chez personnes âgées
(lq réflexe adrénergique atténué)
- Reflux gastro-oesoph., constipation (VER>DHP)
- 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
- Insuffisance cardiaque (VER, DIL)
- Syndrome de Wolff-Parkinson-White et tachycardie ventriculaire

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

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: t1/2 +++ (⇒ moins d'effets sec.)

** nimodipine: Très lipophile (⇒ cerveau)

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