



UE / ENSEIGNANT : UE 26 Appareil cardiovasculaire / Leven

DATE : 20/02/2024

GROUPE : COUTY Jeanne, GOULESQUE Aziliz, MOYSAN Perrine

REMARQUES : Très peu de changements par rapport à l'année dernière.

Pharmacologie des inhibiteurs calciques

Table des matières

I) Rappels physiopathologiques	2
II) Médicaments existants	3
III) Pharmacodynamie	3
A) <i>Mécanismes d'action</i>	3
B) <i>Effets vasculaires</i>	3
C) <i>Effets cardiaques</i>	4
IV) Pharmacocinétique	4
V) Indications	4
A) <i>Angor</i>	4
B) <i>HTA</i>	5
C) <i>Troubles du rythme</i>	5
VI) Contre-indications	5
VII) Effets indésirables	5
VIII) Interactions médicamenteuses	6
A) <i>Interactions pharmacodynamiques</i>	6
B) <i>Interactions pharmacocinétiques</i>	6

I) Rappels physiopathologiques

On agit sur les cellules musculaires

Rôle majeur de Ca^{2+} :

- Couplage excitation-contraction: muscles lisses et striés.
- Couplage excitation-sécrétion: hormones, neurotransmetteurs.

Les principaux canaux calciques voltage-dépendants sont **L,N,T**.

Canaux calciques de **type L** (CCTL) présents sur:

- Cellules musculaires lisses artérielles
- Cardiomyocytes
- Cellules nodales sinuatriales atrioventriculaires (role dans la régulation du rythme cardiaque).

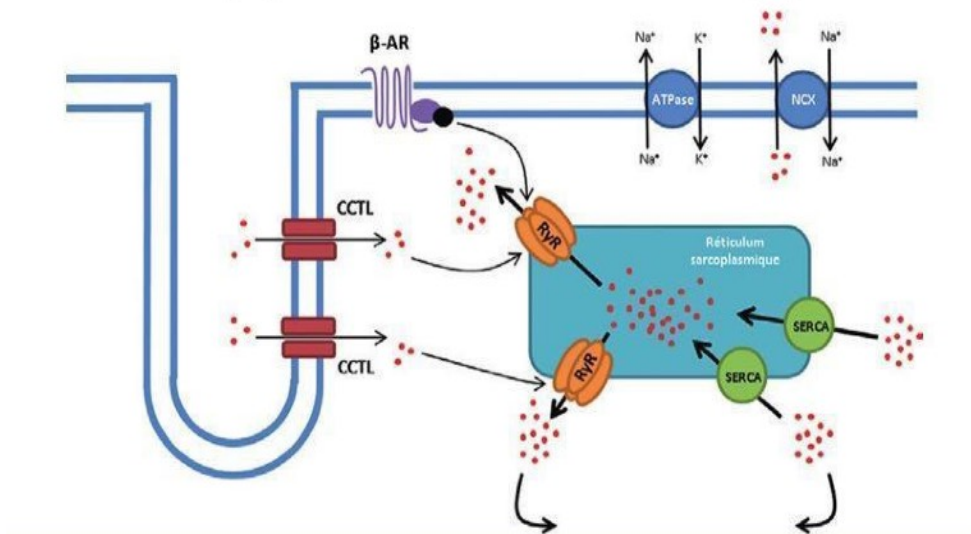
Dépolarisation membranaire → ouverture CCTL → entrée de Ca^{2+} extracellulaire en intracellulaire.

- Cardiomyocytes : fixation Ca^{2+} sur la troponine
- Cellules musculaires lisses : fixation Ca^{2+} sur la calmoduline

Ceci permet une interaction actine-myosine → contraction musculaire

Au niveau cardiaque : l'entrée de Ca^{2+} extracellulaire est insuffisante pour déclencher la contraction cardiaque, mais elle déclenche la libération de Ca^{2+} depuis le réticulum sarcoplasmique, médiée par les récepteurs de ryanodine (RyR). La libération du Ca^{2+} va entraîner la contraction musculaire.

Couplage excitation-contraction dans le cardiomyocyte



II) Médicaments existants

- Effets vasculaires (artériels++) et cardiaques : **Verapamil** (Isoptine[®]), **Diltiazem** (Tildiem[®]).

En pratique, ils sont surtout intéressants car ils sont antiarythmiques (et hypertenseurs).

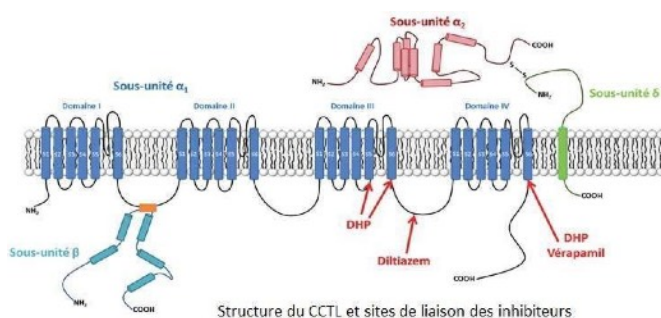
- Effet principalement vasculaire à dose thérapeutique : **Dihydropyridines** (DHP) c'est une famille de molécules, DCI "-dipine" Grande variété d'indications, d'EI et de profil d'interactions médicamenteuses. Avec eux on va directement au niveau de la cellule musculaire.

Les indications sont différentes selon la classe médicamenteuse.

III) Pharmacodynamie

A) Mécanismes d'action

Ils ont tous la même cible: les CCTL
 liaison aux CCTL : sites de liaison différents verapamil, diltiazem, et DHP.



Conséquence : Diminution du flux calcique entrant dans la cellule;

Le schéma n'est pas à retenir

B) Effets vasculaires

Coronaires :

Diminution des résistances vasculaires, augmentation du débit sanguin coronaire, augmentation de l'apport d'O₂ myocardique.

Le patient coronarien à une capacité de dilatation des coronaires plus faible : plus les coronaires sont malades plus elles sont rigides. Si on a une vasodilatation coronaire intense et rapide, il y a un risque de "vol coronaire": détournement du débit sanguin vers les coronaires saines. Ceci lèse encore plus la partie malade du cœur.

Au niveau Périphérique :

Vasodilatation artérielle périphérique plus marquée avec DHP, diminution de la pression artérielle. Diminution de la post-charge facilite éjection ventriculaire gauche et diminue la consommation O₂ myocardique.

Effet vasodilatateur également présent au niveau cérébral:

→ **nimodipine** indiquée dans prévention des déficits neurologiques par vasospasme des artères cérébrales après hémorragie méningée.

Effet veineux très modeste : pas de modification de la pré-charge.

C) Effets cardiaques

Vérapamil et diltiazem :

- Effet **inotrope négatif** : ↓ **contractilité myocardique**
- Effet **chronotrope négatif** : ↓ **FC**
- Effet **dromotrope négatif** : ↓ **vitesse conduction atrioventriculaire**

Cela entraîne donc une ↓ consommation myocardique en O₂.

IV) Pharmacocinétique

Bonne résorption mais **1er passage hépatique ++** : biodisponibilité orale moyenne. Il y a une variété énorme de demi-vies d'élimination d'une molécule à l'autre : 1h (**nimodipine**) à 50h (**amlodipine**).

Demi-vies élevées : moins de variations de concentrations plasmatiques, moins de tachycardie **réflexe**.

Comme la vasodilatation artérielle est concentration-dépendante, on aura moins de fluctuations brutales.

Formes à libération prolongée : **diminution** nombre de prises / jour, **diminution** variabilité des concentrations.

En majorité : métabolisés par la **CYP3A4/5** (+/- d'autres enzymes).

Diltiazem, Vérapamil, Nitrendipine, Nifédipine : **inhibiteurs du CYP3A4/5**.

Peuvent être à l'origine d'interactions médicamenteuses (ex: association au tacrolimus). Il y a un risque de surdosage médicamenteux.

V) Indications

A) Angor

Verapamil, Diltiazem. (tropisme cardiaque)

Certaines DHP : amlodipine, félodipine, nifédipine.

Pas de DHP à courte durée d'action en monothérapie : risque de "vol coronaire" (dilatation brutale au niveau coronaire donc moins d'apport aux coronaires malades)

B) HTA

Indiqués en 1ère intention, comme β -bloquant ou médicament du SRA.

Indication première de la plupart des DHP (DiHydroPyridines)

C) Troubles du rythme

Verapamil, diltiazem injectable : tachycardies jonctionnelles paroxystiques.

Antiarythmiques classe IV de Vaughan Williams

Il ne va pas nous embêter avec les troubles du rythme, lui même "ne sera pas à jour".

VI) Contre-indications

1. Verapamil, diltiazem :

- Blocs auriculo-ventriculaires 2ème et 3ème degré non appareillés.
- Insuffisance ventriculaire gauche.
- Hypotension artérielle ou bradycardies sévères, choc.
- (*assez proches des contre-indications des B bloquants*)

2. Vérapamil :

- Fibrillation / flutter auriculaire en présence d'une voie de conduction supplémentaire.

3. Dihydropyridines (sauf amlodipine) :

- IDM datant de moins d'un mois.
- Angor instable.

4. Tous les inhibiteurs calciques :

- **Hypotension sévère**, choc.

VII) Effets indésirables

Principalement liés aux propriétés pharmacodynamiques des inhibiteurs calciques.

Vérapamil et diltiazem : effets cardiaques :

- Troubles de la conduction (on peut aggraver une pathologie cardiaque)
- Insuffisance cardiaque
- Bradycardies (ils sont tous bradycardisants)

Vérapamil et diltiazem + DHP: effets liés à la vasodilatation.

- Flush (coloration rouge subite)
- Céphalées en début de traitement
- Oedèmes périphériques (on peut avoir une fuite extravasculaire de liquide)

DHP demi-vie courte, forme non-Liberation Prolongée (LP):

- Aggravation de l'angor
- Tachycardie (réflexe qui fait face à l'hypotension)
- DHP sublinguale (nifédipine): risque d'hypotension brutale

Ces molécules sont administrables par voie orale mais elles peuvent aussi passer directement à travers la muqueuse car au lieu d'avaler **leur** comprimé, certains patients le gardent dans la bouche ce qui peut donc entraîner des effets indésirables. (hypotension artérielle brutale donc hypoperfusion)

VIII) Interactions médicamenteuses

A) Interactions pharmacodynamiques

Vérapamil, diltiazem :

- + **dantrolène** injectable (myorelaxant utilisé en urgence pour l'hyperthermie maligne) : fibrillations ventriculaires mortelles chez l'animal
- + antiarythmiques : aggravation troubles du rythme
- + bradycardisants (amiodarone, bêtabloquants, digoxine) : bradycardie excessive, troubles de la conduction, AV
- + torsadogènes (érythromycine, neuroleptiques) : troubles du rythme ventriculaire, amène la torsade de pointe.

Vérapamil, diltiazem, DHP

- + antihypertenseur, neuroleptiques, ATD, dérivé nitré : majoration de l'effet hypotenseur.

B) Interactions pharmacocinétiques

Tous les inhibiteurs calciques :

- + inducteurs CYP3A4 (carbamazépine (anti épileptique), rifampicine(ATB), phénytoïne(anti épileptique), etc) :
 - ↓↓ concentrations des inhibiteurs calciques
- + Inhibiteurs CYP3A4 (ritonavir(VIH nvx medic contre COVID, car inhibiteur enzymatique), macrolides(ATB), Anti-fongique azolés, pamplemousse) :
 - ↑↑ concentrations. (risque de surdosage)

Vérapamil, diltiazem :

- + atorvastatine, simvastatine, immunosuppresseurs (tacrolimus, ciclosporine, évérolimus, sirolimus) : ↑↑ concentrations hypcholestérolémiant (ex : statines), risque de rhabdomyolise ou de l'immunosuppresseur.

→ car vérapamil et diltiazem sont eux-mêmes inhibiteurs du CYP3A4/5.

Vérapamil :

- + dabigatran (anticoagulant per os): surexposition au dabigatran et risque majoré de saignements. Il est substrat de la P-gp.
 - car vérapamil est inhibiteur de la P-gp, une pompe d'efflux présente au niveau intestinal qui expulse le dabigatran entré dans les entérocytes, le médicament est prévu pour pallier ce problème et donc si on bloque la pompe on augmente l'absorption. On donne dose moins de dabigatran à un patient traité par vérapamil.