

## **LES INHIBITEURS CALCIQUES OU ANTAGONISTES DU CALCIUM**

### **INTRODUCTION**

Les inhibiteurs calciques ou antagonistes du calcium sont des médicaments qui permettent d'inhiber le transfert membranaire du calcium dans les cellules musculaires cardiaques et les cellules musculaires vasculaires. Ils diminuent les résistances périphériques vasculaires et la consommation en oxygène du myocarde. Leurs indications sont multiples, elles comprennent : hypertension artérielle, angor et crises de tachycardie jonctionnelle paroxystique ou leur traitement préventif.

### **MECANISME D'ACTION**

#### **1 - Au niveau cellulaire.**

Les inhibiteurs calciques diminuent l'entrée du calcium au cours du plateau du potentiel d'action, succédant normalement à l'excitation d'une cellule contractile et bloquent ainsi l'action de l'ATPase des myofibrilles. Cet effet est lié à une inhibition sélective de la fréquence d'ouverture des canaux calciques dépendant du voltage cellulaire. L'inhibition de l'entrée du calcium provoque bien sûr une réduction du relargage du calcium par le réticulum sarcoplasmique, entraînant donc au niveau des cellules musculaires myocardiques, une diminution de la force contractile et de la consommation d'oxygène au niveau du myocarde. De même, au niveau des cellules musculaires lisses des artérioles, il existe une diminution de l'activité des protéines contractiles aboutissant donc à un effet vaso-dilatateur. De plus, certains antagonistes du calcium ont des effets inotropes négatifs et chronotropes négatifs car ces inhibiteurs calciques ralentissent la conduction de l'influx cardiaque et permettent donc d'obtenir une action anti-arythmique.

#### **2 - Au niveau de l'organisme**

L'effet principal des antagonistes du calcium est l'abaissement des résistances artériolaires, provoquant une diminution de la charge du travail systolique du cœur et donc une baisse de la consommation d'oxygène du myocarde. Cet effet inotrope négatif entraîne rarement une baisse de la performance cardiaque au repos ou à l'effort, chez les sujets ayant une fonction ventriculaire normale, du fait d'un équilibre entre la diminution de la force contractile et celle de la post-charge. Par contre, il existe un effet inotrope négatif qui s'exprime parfois lorsque la fraction d'éjection du ventricule gauche est déjà atteinte, et l'abaissement de la charge de travail systolique rend donc les inhibiteurs calciques contre-indiqués dans l'insuffisance cardiaque.

## **CLASSIFICATION DES INHIBITEURS CALCIQUES ET PRINCIPALES PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

Les effets thérapeutiques et toxiques des digitaliques sont dose-dépendants. Leur dosage plasmatique doit s'effectuer à jeûn, après 4 demi-vies, ce qui correspond à 1 semaine pour la digoxine, et 3 semaines pour la digitoxine, à distance de la prise (au moins 6 heures).

### **A) Les dihydropyridines :**

#### **1 - Les médicaments de la classe :**

Le chef de file de cette classe médicamenteuse est la nifédipine (ADALATE), les autres médicaments de cette classe sont l'amlodipine (AMLOR), fêlodipine (FLODIL), isradipine (ICAZ) , lacidipine (CALDINE), nicardipine (LOXEN), nitrendipine (BAYPRESS).

Il existe de plus une dihydropyridine utilisée dans le cadre des pathologies neurologiques à type de spasmes des artères cérébrales au décours d'hémorragies méningées, il s'agit de la nimodipine (NIMOTOPE).

#### **1.1 - Propriétés pharmacologiques :**

Les inhibiteurs calciques sélectifs des canaux calciques présents dans la famille des dihydropyridines, ont un tropisme vasculaire prépondérant avec un effet vasodilatateur artériel très puissant supérieur à celui des autres inhibiteurs calciques. De plus, ils ont une action moins marquée sur le myocarde. Ils n'ont aucune action sur le tissu de conduction. Leurs effets s'expriment principalement par une baisse de la pression artérielle sans modification du rythme cardiaque. L'action vasodilatatrice s'accompagne d'un puissant effet préventif et curatif des spasmes artériels, cette propriété a donc été mise à profit dans les maladies liées au spasme des artères coronaires (angor de Prinzmetal), et aussi des artères à destinée encéphalique ou inter digitale (syndrome de Raynaud).

#### **1.2 - Effets secondaires :**

La prédominance de l'effet artériel périphérique s'accompagne bien évidemment d'effets indésirables fréquents à type de céphalées ou d'œdèmes des membres inférieurs. Ces effets secondaires sont d'autant plus fréquents que la variation de concentration plasmatique est brutale. Les formes à libération prolongées ont permis d'éviter les pics de concentration et de réduire ainsi la fréquence de ces effets indésirables.

### **B) Bépridil :**

Cet inhibiteur calcique est différent des autres inhibiteurs calciques car il existe une activation des canaux calciques lents et du canal calcique rapide qui induit un allongement des périodes réfractaires au niveau auriculaire et au niveau du faisceau de His avec un allongement de l'espace QT et potentiellement risque de torsades de pointe. Cette molécule a un effet anti-arythmique et un effet anti-angineux très puissant mais il nécessite une surveillance attentive notamment de l'électro-cardiogramme. Il s'agit en fait d'une activité anti-arythmique de type classe I qui se rapproche de la classe des Quinidiniques.

### **C) Diltiazem et Vérapamil :**

Les autres antagonistes calciques appartiennent au groupe des benzothiazépines pour le diltiazem et aux phénylalkylamines pour le vérapamil. Ces deux molécules ont un tropisme mixte, à la fois vasculaire et myocardique, toutefois le vérapamil déprime davantage les fonctions chronotrope, dromotrope et inotrope du myocarde que les benzothiazépines (diltiazem). Ces médicaments ont une action vaso-dilatatrice artériolaire associée à une action anti-spastique majeure et s'accompagne en outre, donc d'un ralentissement de la fréquence sinusale et de la conduction intra-cardiaque. Ils diminuent la consommation d'oxygène du myocarde par réduction de la post-charge et de la fréquence cardiaque.

## **INDICATION THERAPEUTIQUE**

### **1 - Hypertension artérielle :**

Les antagonistes calciques font partie des traitements de 3ème intention de l'hypertension artérielle essentielle. Ce sont surtout les formes actives en une prise sur 24 heures donc les formes à libération prolongées qui sont utilisées dans l'indication concernant l'hypertension artérielle. Plusieurs études récentes (NORDIL et INSIGHT) ont démontré que les antagonistes du calcium pouvaient réduire la fréquence des complications de l'hypertension artérielle, notamment diminuer les chiffres de mortalité globale. Ils ont bien sûr démontré leurs capacités à baisser les chiffres tensionnels. Il existerait une différence non significative entre la classe des benzothiazépines et des phénylalkylamines par rapport aux dihydropyridines en ce qui concerne la mortalité de ces patients hypertendus (faisant donc préférer le diltiazem et le vérapamil par rapport aux dihydropyridines).

L'introduction du traitement ne nécessite aucune précaution particulière avec les médicaments de la classe des dihydropyridines par contre pour le vérapamil et le diltiazem, il convient de s'assurer de l'absence de troubles de la conduction grâce à l'électrocardiogramme. Tous les antagonismes du calcium administrés per os à l'exception bien sûr du bépridil, ont l'autorisation de mise sur le marché dans le traitement de l'hypertension artérielle pour une ou plusieurs des formes commercialisées par molécules. Enfin, il existe un traitement des poussées hypertensives sévères grâce à la nicardipine (LOXEN injectable) permettant lors de poussées d'hypertension artérielle malignes de faire appel à cette molécule pour la baisse des chiffres tensionnels en urgence.

### **2 - Prévention de la crise angineuse**

Les calciums bloqueurs retardent bien sur l'apparition des signes d'ischémie myocardique lors des épreuves d'effort et diminuent la fréquence des crises angineuses. Ce sont des médicaments dont l'efficacité est démontrée dans le traitement des angines de poitrine dues à un spasme artériel coronaire. Plusieurs études ont été menées dans l'angor instable à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde ou en post infarctus, dans toutes ces études, il s'avère que les inhibiteurs calciques notamment la nifédipine s'avère inefficace voire délétère. Le diltiazem administré en post-infarctus ne modifie en rien la mortalité globale, mais réduit uniquement les récurrences angineuses et les réinfarctissements. Par contre, le vérapamil a été administré en post-infarctus et ne modifie en rien la mortalité globale. Il n'existe donc aucune indication des inhibiteurs calciques dans le post-infarctus, et ils ne doivent être considérés comme une alternative aux traitements

bêtabloquants que lorsque celui-ci est mal supporté et on ne peut prescrire que le vérapamil, dans cette indication. Il faut noter que le diltiazem injectable a une indication à type de prévention des accidents ischémiques au décours des anesthésies générales chez les coronariens qui permettent d'utiliser lors de la chirurgie, ce médicament en prévention d'éventuels accidents ischémiques myocardiques.

### **3 - Les troubles du rythme :**

Le vérapamil et le diltiazem ont par ailleurs reçu une autorisation de mise sur le marché dans le traitement des troubles du rythme supra-ventriculaire : les formes injectables sont utiles pour réduire les crises de tachycardie supra-ventriculaire de type Bouveret. Les formes orales permettent de ralentir la fréquence ventriculaire et de prévenir la récurrence des troubles à type de fibrillations auriculaires ou des flutters auriculaires.

### **LES EFFETS INDESIRABLES**

Ils sont pour la plupart liés aux effets vasodilatateurs puissants artériolaires ; il s'agit d'œdème des membres inférieurs, de céphalées et de flush. Ces effets indésirables sont plus fréquents avec la classe des dihydropyridines. Les œdèmes des membres inférieurs sont en particulier plus fréquents chez des patients ayant des insuffisances du retour veineux et en pratique, l'existence d'une pathologie veineuse des membres inférieurs doit contre-indiquer l'utilisation des médicaments de cette classe. Le diltiazem et le vérapamil exposent bien sûr à des risques de troubles de la conduction auriculaire, voire auriculo-ventriculaire. Ce risque est dose dépendant et majoré lors de la prescription associée avec des bêtabloquants. Il n'est donc pas licite d'utiliser simultanément le diltiazem et le vérapamil et d'autre part, d'utiliser un bêtabloquant bradychardisant (dénué d'activité sympathomimétique intrinsèque) avec le diltiazem et le vérapamil.