



## 45. Mécanismes d'action, classification et propriétés pharmacologiques des ICA

### Mécanismes d'action des ICA

Le calcium est impliqué :

- dans la contraction des fibres myocardiques et des fibres lisses des vaisseaux ;
- dans l'activité normale du nœud sinusal et du nœud auriculo-ventriculaire.

Il pénètre dans la cellule par l'intermédiaire de canaux spécifiques ; leur ouverture est commandée soit par la dépolarisation cellulaire (canaux voltage-dépendants), soit par la fixation sur des récepteurs membranaires d'agonistes alpha ou bêta-adrénergiques (canaux neurotransmetteurs-dépendants).

Les inhibiteurs calciques (ICA) s'opposent à l'ouverture des portes des canaux calciques voltage-dépendants et empêchent ainsi le calcium de pénétrer dans les cellules myocardiques et musculaires lisses des parois vasculaires. Ainsi les ICA peuvent :

- diminuer la contractilité myocardique ;
- ralentir l'automatisme sinusal (bradycardie) et la conduction nodale ;
- réduire le tonus des fibres musculaires lisses des artères coronaires et systémiques qui ainsi se dilatent.

### Classification

La classification des inhibiteurs calciques repose sur leurs propriétés pharmacologiques et leur sélectivité plus ou moins marquée pour le vaisseau.

### ICA dont les effets vasculaires sont prédominants

Il s'agit des dihydropyridines :

- nifédipine (ADALATE) ;
- nicardipine (LOXEN) ;
- nitrendipine (NIDREL, BAYPRESS) ;
- isradipine (ICAZ LP) ;

- amlodipine (AMLOR) ;
- félodipine (FLODIL LP) ;
- lacidipine (CALDINE) ;
- lercanidipine (LERCAN, ZANIDIP) ;
- manidipine (IPERTEN) ;
- clévidipine (CLEVIPREX).

## ICA caractérisés par des effets cardiaques et vasculaires

Ils appartiennent à deux classes chimiques :

- les phénylalkylamines chef de file : vérapamil (ISOPTINE) ;
- les benzothiazépinines chef de file : diltiazem (TILDIEM).

Les dihydropyridines, par leur grande sélectivité vasculaire, n'ont pas d'effets dépresseurs myocardiques.

Le vérapamil et le diltiazem se différencient nettement des dihydropyridines par leur tropisme à la fois vasculaire et myocardique, le vérapamil déprimant davantage que le diltiazem les fonctions chronotrope, dromotrope et inotrope du myocarde.

Il en découle certaines nuances tant en ce qui concerne leurs indications thérapeutiques que leurs précautions d'emploi.

## Propriétés pharmacologiques

### Propriétés pharmacologiques des inhibiteurs calciques

| Inhibiteurs calciques | Effet inotrope négatif | Bradycardie | Dépression conduction auriculo-ventriculaire | Vaso-dilatation |
|-----------------------|------------------------|-------------|----------------------------------------------|-----------------|
| Dihydropyridines      | 0                      | 0           | 0                                            | +++             |
| Diltiazem             | +                      | ++          | ++                                           | ++              |
| Vérapamil             | +++                    | +++         | +++                                          | ++              |

## Effets vasculaires

Tous les ICA ont un effet vasodilatateur artériel dose-dépendant et abaissent la résistance vasculaire périphérique.

Les dihydropyridines sont cependant plus puissamment vasodilatatrices que le diltiazem et le vérapamil, et présentent une plus grande sélectivité vasculaire ; ainsi aux concentrations inhibant la contraction des muscles lisses vasculaires, les dihydropyridines ont une action vasculaire prédominante, à la différence du vérapamil et du diltiazem qui ont également des effets cardiaques.

Parmi les dihydropyridines, la sélectivité vasculaire est plus marquée pour certaines molécules que pour d'autres : la félodipine présente la plus grande sélectivité vasculaire, la nifédipine est la moins sélective.

Les avantages d'une forte sélectivité vasculaire sont :

- l'absence de troubles cardiaques (conduction auriculo-ventriculaire et fonction sinusale) ;
- la possibilité d'éviter la réduction de la contractilité myocardique et ainsi limiter le risque lors de l'association aux bêtabloquants ou en cas d'altération de la fonction ventriculaire.

## Effets cardiaques

Le diltiazem et le vérapamil ont des effets cardiaques dépresseurs :

- effet inotrope négatif (réduction de la contractilité) d'où une diminution de la consommation en oxygène ;
- effet chronotrope négatif (ralentissement de la fréquence cardiaque) ;
- effets dromotrope et bathmotrope négatifs (dépression de la conduction auriculo-ventriculaire).

Ces effets sont plus marqués avec le vérapamil. En pratique, le vérapamil et le diltiazem apportent une diminution plus marquée de la consommation en oxygène du myocarde que les dihydropyridines, mais doivent être utilisés avec prudence, et sont même contre-indiqués en cas d'insuffisance cardiaque.

À l'inverse, les dihydropyridines ne sont pas contre-indiquées en cas d'insuffisance cardiaque mais sont moins bénéfiques en cas d'insuffisance coronaire chronique ou à la phase aiguë de l'infarctus.

## Effets protecteurs

### Protection myocardique

Les effets protecteurs myocardiques des inhibiteurs calciques s'exercent à la fois en cas d'ischémie myocardique et en cas d'hypertension artérielle.

### ***En cas d'ischémie myocardique***

Les ICA, par leurs propriétés vasodilatatrices coronaires, assurent une augmentation des apports en oxygène du myocarde. Par ailleurs, ils diminuent la consommation en oxygène du cœur en réduisant le travail cardiaque par la diminution de la postcharge (diminution des résistances périphériques) et pour certains d'entre eux, par la réduction de la pression ventriculaire.

### ***En cas d'hypertension artérielle***

Les ICA diminuent l'hypertrophie du ventricule gauche, facteur de morbidité et mortalité cardio-vasculaires.

### **Protection rénale**

Les dihydropyridines, tout particulièrement, augmentent le débit plasmatique rénal et abaissent la résistance vasculaire rénale.

### **Effets métaboliques**

Les ICA n'ont pas d'effets délétères sur le métabolisme du glucose et des lipides.

### **Développement des ICA**

Parmi les ICA, la famille des dihydropyridines est celle qui a fait l'objet du plus grand développement. La recherche d'une augmentation de sélectivité vasculaire a conduit à une deuxième génération de dihydropyridines, représentée par la félodipine qui possède une sélectivité vasculaire dix fois supérieure à celle de la nifédipine, chef de file de la première génération.

Plus récemment, une troisième génération de dihydropyridines a été conçue dans un double objectif : obtenir des molécules à longue durée d'action, capables de couvrir le nyctémère en monoprise et de diminuer leurs effets indésirables.

En effet, l'intérêt d'une efficacité antihypertensive sur l'ensemble des 24 heures a été renforcé par la mise en évidence de variations parallèles entre les chiffres de la pression artérielle et l'incidence des accidents vasculaires cérébraux, de l'infarctus du myocarde et de la mort subite, notamment au petit matin, période d'incidence maximale des accidents cardio-vasculaires.

Les ICA pouvant être prescrits en monoprise au cours de la maladie hypertensive sont :

- l'amlodipine ;
- la félodipine LP ;
- l'isradipine LP ;
- la lacidipine ;
- la lercanidipine ;
- la manidipine.

Ce résultat a été obtenu soit par des modifications galéniques (félodipine LP – isradipine LP), soit par une pharmacocinétique lente avec absorption digestive et métabolisme étalés (amlodipine).

Les formes à libération prolongée (LP) permettent de diminuer l'amplitude du pic plasmatique et d'obtenir des concentrations plus élevées et supérieures au seuil d'efficacité à la 24<sup>e</sup> heure ; elles permettent, de plus, d'estomper les variations interindividuelles des taux plasmatiques pour une même dose.