Question mise à jour le 11 février 2005

INSTITUT LA CONFÉRENCE HIPPOCRATE

www.laconferencehippocrate.com

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

CARDIOLOGIE
PHARMACOLOGIE

Inhibiteurs calciques et dérives nitrés

HP-04

Dr Alain COMBES
Praticien Hospitalier Universitaire

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3ème cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site **laconferencehippocrate.com.** Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

Inhibiteurs calciques et dérives nitrés

LES INHIBITEURS CALCIQUES

- Ce sont des substances inhibant la pénétration transmembranaire du Ca ++ dans la cellule musculaire et sa biodisponibilité intracellulaire pour le couplage excitation-contraction.

A/ Rappel d'électrophysiologie

- La phase 2 du potentiel d'action (PA) est constituée par la pénétration intracellulaire de calcium à travers les canaux calciques lents ; elle maintient la dépolarisation de la cellule.
- Le Ca ++ entrant, seul, est insuffisant pour déclencher la contraction, mais amplifie la libération de Ca ++ sarcoplasmique : la fixation de Ca ++ à la troponine lève l'action inhibitrice de la tropomyosine et permet la formation d'actimyosine, et ainsi la contraction par glissement des fibres d'actine et de myosine.
- Le calcium est l'activateur intracellulaire de la contraction musculaire et le générateur des courants membranaires générateurs de la contraction myocytaire.

B/ Mode d'action

- Les inhibiteurs calciques empêchent la pénétration intracellulaire de calcium :

– Au niveau des cellules myocardiques (muscle strié).
– Au niveau des fibres musculaires lisses vasculaires (FML) qui règlent le tonus vasomoteur.

C/ Conséquences

1. Au niveau vasculaire : vasodilatation artérielle par relaxation des FML

- Vasodilatation coronaire.
- Levée de spasmes coronaires avec augmentation du débit coronaire.
- Vasodilatation avec diminution des résistances systémiques et de la postcharge favorisant une hypotension artérielle (effet dose-dépendant).
- Vasodilatation rénale.
- Diminution de la pression artérielle pulmonaire (à fortes doses).

2. Au niveau myocardique

- Effet direct inotrope négatif (pour vérapamil et diltiazem).
- Effet direct chronotrope négatif (pour véramapil et diltiazem).
- Effet direct dromotrope négatif variable selon les produits et leurs spécificités tissulaires.
- La vasodilatation et la baisse de pression artérielle sont cependant responsables d'une stimulation neuro-hormonale réflexe avec tachycardie et effet inotrope positif qui contre-balancent les effets directs sur le myocarde (dihydropyridines).
- En cas d'insuffisance cardiaque sévère, l'effet inotrope négatif s'exerce, en particulier avec le vérapamil et le diltiazem.
- Enfin l'automatisme du nœud sinusal et la conduction auriculo-ventriculaire sont déprimés avec le diltiazem, le vérapamil et le bépridil.
- Quelle que soit la substance, le travail cardiaque et la consommation d'O2 myocardique diminuent.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

D/ Pharmacocinétique

- Sensiblement comparable pour les différents produits :
  - Absorption digestive excellente.
  - Pic plasmatique précoce (1 à 2 heures).
  - Fixation protéique importante (90 %).
  - Métabolisme hépatique important.
  - Biodisponibilité faible (10 à 20 %).
  - Demi-vie courte (3 à 7 heures).
  - Élimination essentiellement urinaire (et les fèces).

E/ Indications

1. L'angor

- Tous les types d'angor.
- En particulier :
  - l'angor spontané ;
  - l'angor spastique et l'angor de Prinzmetal ;
  - le syndrome de menace, surtout en association avec les dérivés nitrés et les bêtabloquants.

2. L'hypertension artérielle

- En particulier pour la nifédipine, la nicardipine et les autres dihydropyridines.
- Les formes retard permettent la diminution des prises, une meilleure efficacité sur le nycthémère et sont indiquées dans l'HTA aiguë.
- Les inhibiteurs calciques peuvent être associés avec les diurétiques, les bêtabloquants, les IEC, les antihypertenseurs centraux, avec un renforcement de l'action hypertensive (synergie).

3. Arythmies

- Supraventriculaires (en particulier nodales) :
  - vérapamil (IV ou per os) ;
  - diltiazem (IV ou per os).

4. Autres indications

- Myocardiopathie hypertrophique (vérapamil).
- HTAP (à fortes doses) (vérapamil, diltiazem).
- Syndrome de Raynaud.
- Asthme d'effort pour la nifédipine.
- Postinfarctus en cas de contre-indication aux bêtabloquants et en l'absence d'insuffisance cardiaque (vérapamil seulement).

F/ Effets secondaires

- ***Fréquents :***
  - Rougeur faciale, flush, céphalées, œdèmes des jambes (sans insuffisance cardiaque),surtout avec les dihydropyridines.
  - Hypotension modérée, tachycardie (bradycardie avec le diltiazem).
- ***Plus rares :***
  - Élévation des transaminases avec le diltiazem.
  - Dysfonction sinusale, allongement de PR avec le diltiazem, plus fréquents chez le sujet âgé.
  - Nausées, gastralgies.
- Le bépridil allonge le QT (risque de torsades de pointes, surtout si hypokaliémie).

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

G/ Contre-indications

- Grossesse.
- Allergie au produit.
- Dysfonction sinusale, BAV de haut degré non appareillé (diltiazem, bépridil).
- Insuffisance cardiaque non compensée.

H/ Associations médicamenteuses

- Inhibiteurs calciques et dérivés nitrés : renforcement de l'action anti-ischémique.
- Vérapamil ou diltiazem associé à digitaline, bêta-bloquant, amiodarone, clonidine : risque de bradycardie et de BAV.
- Diltiazem et nifédipine : synergie dans l'action anti-ischémique.
- Bépridil : pas d'association avec des drogues augmentant le QT : quinidiniques, amiodarone, sotalol, diurétiques hypokaliémiants.
- La nifédipine et le vérapamil augmentent les taux plasmatiques de digoxine.
- Pas d'association du vérapamil avec les bêta-bloquants et les IMAO.

I/ Les différentes molécules

- Vérapamil.
- Diltiazem.
- Bepridil.
- Dihydropyridines :
  - nifédipine ;
  - amlodipine ;
  - félodipine ;
  - isradipine ;
  - lacidipine ;
  - nicardipine ;
  - nitrendipine ;
  - lercanidipine.

DÉRIVÉS NITRÉS

- La nitroglycérine (trinitrine), en relaxant la fibre musculaire lisse de la paroi veineuse, est un vasodilatateur veineux. Ses indications sont l'angine de poitrine et l'insuffisance cardiaque.

A/ Mécanisme d'action

- Il fait appel à la fixation de la nitroglycérine sur les radicaux SH des protéines membranaires des cellules musculaires lisses : l'oxydation des radicaux SH a deux conséquences :
  - Positive : vasodilatation par l'intermédiaire de médiateurs (GMPC, prostacycline) ou d'une fuite de Ca ++ intracellulaire.
  - Fâcheuse : ces récepteurs SH oxydés voient diminuer leur affinité pour les dérivés nitrés (phénomène de tachyphylaxie ou de tolérance). Ce phénomène constant est réversible par l'emploi d'agents réducteurs comme la N-acétyl-cystéine, ou après arrêt pendant 20 heures des dérivés nitrés. Il est prévenu par la prise séquentielle de DN.
  - Pour activer la guanylate-cyclase, les DN doivent être réduits (NO2 se transforme en NO),
  - En revanche, la molsidomine (Corvasal) agit directement (sans réduction intermédiaire), expliquant l'absence de tachyphylaxie.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

B/ Propriétés pharmacologiques

1. Vasodilatation veineuse

- Avec diminution du retour veineux.
- Baisse de la PTDVG (précharge et pression de remplissage du VG).
- Baisse des besoins en O2 du myocarde.

2. Vasodilatation artérielle à fortes doses

- Avec diminution de la postcharge.
- Baisse du VTS (volume télésystolique du VG).
- Baisse de la consommation en O_2 myocardique.

3. Vasodilatation artérielle coronaire des troncs et des vaisseaux intramyocardiques, grâce à :

- Une vasodilatation des artères sténosées (au niveau du segment sain des artères sténosées).
- Une dilatation de la circulation collatérale.
- Une redistribution vasculaire des zones sous-épicardiques aux zones sous-endocardiques.
- Un effet de levée du spasme coronaire.
- Conséquences : augmentation des apports en O_2 au myocarde.

C/ Effets secondaires

- Céphalées avec bouffée de chaleur (flush).
- Hypotension artérielle à fortes doses.
- Hypotension orthostatique du sujet âgé, surtout s'il est déplété (diurétiques, laxatifs).
- Intoxication à fortes doses (méthémoglobinémie).
- Syndrome de sevrage si arrêt brutal.
- Phénomène de tolérance, quelle que soit la présentation.

D/ Contre-indications

- CMO.
- RA serré.
- Glaucome à angle fermé.
- Collapsus.

E/ Précautions d'emploi et associations synergiques

- L'emploi de posologies progressives diminue les effets secondaires.
- Le respect des plages horaires sans dérivés nitrés dans le nycthémère évite le phénomène de tolérance (*per os* : 2 prises par jour).
- Effets synergiques :
  - dérivés nitrés + bêtabloquants, dans l'angor ;
  - dérivés nitrés + inhibiteurs calciques, dans l'angor ;
  - dérivés nitrés + diurétiques, dans l'insuffisance cardiaque ;
  - dérivés nitrés + digitaliques, dans l'insuffisance cardiaque.

F/ Indications

1. Toutes les formes d'angor

- Traitement de la crise d'angine de poitrine.
- Le plus souvent, il est associé à un bêta-bloquant ou à un inhibiteur calcique.

2. Insuffisance cardiaque congestive

- En diminuant la précharge (la postcharge à forte dose) et la tension pariétale.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

- Sans variation significative du débit cardiaque, du VES et de la fréquence.
- Ils diminuent les signes congestifs et sont très efficaces en administration aiguë (traitement de l'OAP, avec le furosémide).

Dérives nitrés				
DCI	**Spécialité**	**Présentation**	**Posologie**	**Indications**
I. Voie perlinguale				
Trinitine (TNT)	Natispray	1 pulv. = 0,15 ou 0,4 mg	1 à 2 pulvérisation renouveler si la crise persiste	
	Trinitrine simple	pilule 0,15 mg		Crise d'angine de poitrine
Dinitrate d'isosorbide	Risordan Isocard spray	cp 5 mg 1,25 mg par dose	Croquer ou pulvériser et garder en bouche	
II. Voie orale				
Trinitrine	Lénitral	gél. 6,5 mg gél. 2,5-7,5 mg	1 à 3 gél./j	Angor Insuffisance cardiaque
Dinitrate d'isosorbide	Langoran Risordan, Dinitrate	LP gél. 20-40 mg cp 5-10 et 20 mg LP gél. 20-40 mg	2 à 3 gél./j 3 cp/j 1 à 2 cp/j	Angor
5-mononitrate d'isosorbide	Monicor LP	LP gél. 20-40-60 mg 1 à 3 gél./j		Insuffisance cardiaque gauche (traitement adjuvant)
III. Voie percutanée				
Trinitrine	Lénitral percutané Nitriderm TTS Cordipatch Discotrine Trinipatch Diafusor	pommade à 2 % " " patches de 5 et 10 mg " " patches 5, 10 et 15 mg	1 à 4 doses/j 1 patch par jour	Angor
IV. Voie injectable				
Trinitrine Dinitrate d'isosorbide	Lénitral Risordan	amp. 3-15 mg amp. 10 mg	1 à 3 mg/h IV 2 à 15 mg/h IV	Angor instable Infarctus du myocarde OAP

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

G/ Présentation – posologies (voir tableau)

H/ La molsidomine (corvasal)

1. Mécanisme d'action

- Effet vasodilatateur veineux par stimulation de la synthèse du GMPc au niveau de la cellule musculaire lisse vasculaire.
- Augmentation de la production de prostacycline vasodilatatrice et antiagrégeante plaquettaire.

2. Métabolisme

- Transformation hépatique en métabolites actifs.
- Début d'action : 20 minutes.
- Demi-vie plasmatique : 4 heures.
- Élimination rénale.

3. Effets hémodynamiques

- Comparables à ceux des dérivés nitrés, mais sans effet d'échappement lors d'une administration prolongée.

4. Effets secondaires

- Céphalées, hypotension artérielle.

5. Indications

- Angor d'effort ou de repos.

6. Posologie

- 2 à 4 mg × 3 fois par jour (jusqu'à 4 fois par jour dans les formes très sévères).

I/ Les activateurs des canaux potassiques

- Nicorandil (Ikorel, Adancor).
- Vasodilatateur artériel et coronaire.
- Pas d'activité inotrope négative, pas de phénomène d'échappement thérapeutique.
- Effets secondaires : céphalées, vertiges, flush, hypotension.
- Indication : angor d'effort. ■

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier