

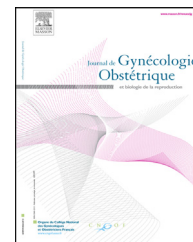


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



USAGE HORS AMM : TOCOLYSE PAR INHIBITEURS CALCIFIQUES

Pharmacologie des inhibiteurs calciques et leur utilisation dans la menace d'accouchement prématuré



Calcium channel blockers pharmacology and their use as tocolytics

T. Bejan-Angoulvant^{a,*}, J. Crochet^a, A.-P. Jonville-Bera^a

^a Service de pharmacologie clinique, hôpital Bretonneau, CHRU de Tours, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex 9, France

^b Université François-Rabelais, 37032 Tours, France

Reçu le 14 novembre 2014 ; définitivement accepté le 2 décembre 2014
Disponible sur Internet le 26 février 2015

MOTS CLÉS

Inhibiteurs des canaux calciques ;
Pharmacocinétique ;
Tocolyse ;
Nifédipine ;
Nicardipine ;
Effets indésirables ;
Œdème pulmonaire

KEYWORDS

Calcium channel blockers ;
Pharmacokinetics ;
Tocolysis ;
Nifedipine ;
Nicardipine ;
Adverse reactions ;
Pulmonary edema

Résumé Deux inhibiteurs des canaux calciques, la nifédipine et la nicardipine, sont utilisés hors AMM comme tocolytiques dans la menace d'accouchement prématuré (MAP), en raison de leur effet myorelaxant utérin par blocage des récepteurs calciques lents voltage-dépendants. Cet article décrit leurs effets pharmacologiques, leurs propriétés pharmacocinétiques ainsi que la tolérance de ces médicaments. Il fait également un point sur les effets indésirables graves particuliers à cette indication, tels que les œdèmes pulmonaires, rapportés avec la nifédipine et la nicardipine dans la MAP.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Nifedipine and nicardipine are both calcium channel inhibitors, used off-label as tocolytics in preterm labour. Their use is related to their relaxing effects on uterine muscle by L-type voltage dependent calcium channels blockade. This article describes pharmacological effects, pharmacokinetics properties and tolerance of these drugs. It also discusses serious adverse effects, such as pulmonary edema, reported with both nifedipine and nicardipine in preterm labour.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : theodora.angoulvant@univ-tours.fr (T. Bejan-Angoulvant).

Introduction

Les inhibiteurs des canaux calciques (ICC) sont indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle, de l'angor stable ou de certains troubles du rythme supraventriculaire ou, plus rarement, ventriculaire. Certains ont des indications plus spécifiques, comme le syndrome de Raynaud pour la nifédipine, la prééclampsie sévère et la dissection aortique pour la nicardipine IV et l'hémorragie méningée pour la nimodipine. Deux ICC sont utilisés hors AMM dans la menace d'accouchement prématuré (MAP) : la nifédipine et la nicardipine. Notre objectif est de rappeler la pharmacologie des inhibiteurs calciques en général, et les aspects spécifiques à leur utilisation dans la MAP.

Données générales sur les ICC

Effets pharmacologiques

Selon leur structure chimique, les ICC actuellement commercialisés sont classés en phénylalkylamines (vérapamil), benzothiazépines (diltiazem) et dihydropyridines (amlodipine, félodipine, isradipine, lacidipine, lercanidipine, manidipine, nicardipine, nifédipine, nimodipine, nitrendipine) [1]. Leurs effets pharmacologiques s'exercent sur le muscle cardiaque et sur le muscle lisse vasculaire. On distingue habituellement les ICC dihydropyridines qui agissent préférentiellement sur le muscle lisse vasculaire des autres ICC (vérapamil et diltiazem) qui agissent au niveau vasculaire et cardiaque.

L'augmentation du calcium intracellulaire déclenche la contraction de la cellule musculaire via le complexe Ca^{2+} -calmoduline qui active la MLCK (Myosin Light Chain Kinase) responsable de la phosphorylation de la myosine permettant ainsi son interaction avec l'actine (Fig. 1). Tous les ICC inhibent les canaux Ca^{2+} voltage-dépendants, appelés aussi canaux Ca^{2+} de type L ou lent [1]. Ils se fixent sur différents domaines de la sous-unité alpha1 de ces canaux, lorsque ce canal est dans son état non stimulant par la dépolarisation. Leur fixation empêche l'ouverture du canal, réduisant ainsi l'entrée du Ca^{2+} dans la cellule, et donc la contraction musculaire.

Effets vasculaires et cardiaques

Au niveau vasculaire, la réduction de l'entrée de Ca^{2+} dans la cellule entraîne une vasodilatation artérielle et artériolaire générale. Cet effet se traduit d'une part par une réduction des résistances périphériques, propriété utilisée dans le traitement de l'hypertension artérielle, et d'autre part, par une action anti-angineuse et anti-vasospastique au niveau coronarien, propriété utilisée dans l'angor stable et l'angor spastique de Prinzmetal. Tous les ICC, en dehors de la nimodipine, sont ainsi indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle, et certains dans l'angor stable. La vasodilatation artérielle induite par les ICC est corrélée au degré de vasoconstriction préexistante [2]. Ceci explique que la prise d'ICC chez des patients non hypertendus ayant une volémie normale n'entraîne pas de baisse pressorienne significative. Les ICC n'affectent pas la précharge cardiaque car n'ont pas d'effet sur le lit veineux [2]. Les ICC dihydropyridines entraînent une stimulation

réflexe sympathique via les barorécepteurs, se traduisant par une augmentation de la fréquence cardiaque (tachycardie réflexe). Cet effet n'est pas ou peu cliniquement parlant au repos, et survient à des doses élevées d'ICC ou en conditions d'hyperexcitation sympathique (stress, activité physique). Les ICC dihydropyridines ont un effet vasodilatateur plus important que les autres ICC (vérapamil et diltiazem), mais sont dépourvus d'effets cliniquement pertinents au niveau cardiaque. En effet, le vérapamil et le diltiazem agissent aussi bien au niveau des cellules spécialisées du nœud sinusal et du nœud atrioventriculaire qu'au niveau des cardiomyocytes ; ils entraînent une diminution de la fréquence cardiaque et de la conduction auriculo-ventriculaire avec une action anti-arythmique (classe IV de la classification de Vaughan-Williams) utilisée dans le traitement des tachycardies jonctionnelles paroxystiques, des troubles de rythme supra-ventriculaires et de certains rares troubles du rythme ventriculaires ; ils entraînent aussi une diminution de la force de contraction myocardique pouvant favoriser la décompensation d'une insuffisance cardiaque systolique préexistante.

Effets sur le myomètre

Durant le travail, les canaux calciques de type L présents dans les muscles lisses du myomètre sont impliqués dans la contraction utérine. Les ICC réduisent l'entrée du Ca^{2+} et diminuent ainsi la contraction du myomètre, propriété utilisée dans la tocolyse (Fig. 1). Les premiers travaux concernant l'action myorelaxante utérine des ICC ont été réalisés avec le vérapamil dans les années 1970, cependant, son utilisation fut limitée en raison de ses effets indésirables maternels. L'action myorelaxante a été par la suite décrite avec les ICC dihydropyridines : nifédipine et nicardipine. Il a été montré que la nifédipine diminue le tonus utérin basal, l'amplitude et la fréquence des contractions utérines sur un utérus non gravide [3] et sur un utérus gravide [4], qu'elles soient spontanées ou induites par l'ocytocine [5]. In vitro, la nicardipine aurait un effet plus relaxant sur les cellules lisses [1], un délai d'action plus long et une activité plus puissante que la nifédipine sur un utérus gravide [5]. Ces différences s'expliqueraient par un effet supplémentaire d'inhibition de la phosphodiésterase et de la séquestration du Ca^{2+} intracellulaire. La nifédipine [6], la nicardipine [7] et le vérapamil traversent la barrière placentaire, ce dernier étant utilisé pour traiter certaines tachycardies fœtales [8].

L'efficacité de la nifédipine dans la tocolyse a été démontrée dans plusieurs essais cliniques randomisés et plusieurs méta-analyses d'essais cliniques [9–12]. C'est le premier tocolytique pour lequel un bénéfice néonatal a été mis en évidence : réduction du risque de syndrome de détresse respiratoire néonatal et d'hospitalisation en soins intensifs néonataux, en comparaison aux bêtamimétiques [11, 12]. La nicardipine n'a pas montré de bénéfice néonatal significatif comparativement aux bêtamimétiques dans 3 études [12].

Autres effets

Des effets rénaux de type natriurétiques ont été décrits avec des ICC, par vasodilatation de l'artériole afférente et augmentation de la pression de filtration glomérulaire, et possiblement par diminution de la réabsorption sodée [2]. Une réduction de la protéinurie a été également décrite

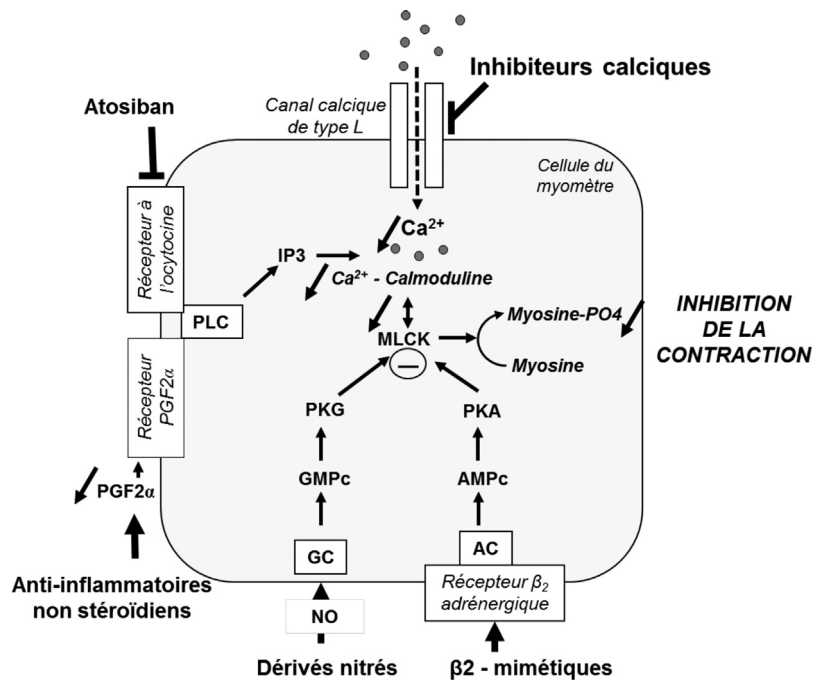


Figure 1 Mécanisme d'action schématisé des inhibiteurs des canaux calciques et des autres traitements ayant été évalués comme tocolytiques. AC : adénylate cyclase ; AMPc : adénosine monophosphate cyclique ; GC : guanylate cyclase soluble ; IP3 : inositol triphosphate ; MLCK : *myosin light chain kinase* ; myosine-PO₄ : myosine phosphorylée ; PGF2 α : prostaglandine F2 α ; PKA : protéine kinase dépendante de l'AMPc ; PKG : protéine kinase dépendante du GMPc ; PLC : phospholipase C.

Summary mechanism of action of calcium channel blockers and other tocolytics. AC: adenylate cyclase; AMPc: cyclic adenosine monophosphate; GC: soluble guanylate cyclase; IP3: inositol triphosphate; MLCK: myosin light chain kinase; myosine-PO₄: phosphorylated myosin; PGF2 α : prostaglandin F2 α ; PKA: AMPc dependent protein kinase; PKG: GMPc dependent protein kinase; PLC: phospholipase C.

D'après Goodman & Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th ed., 2011.

pour des ICC non dihydropyridines. La présence ubiquitaire des canaux calciques dans l'organisme explique également des effets sur d'autres organes. En pratique et aux doses habituelles, ces effets sont cliniquement peu importants. Néanmoins, ils permettent d'expliquer certains effets indésirables en traitement chronique.

Propriétés pharmacocinétiques et interactions médicamenteuses

Bien que leur absorption soit pratiquement totale après une administration orale, la biodisponibilité des ICC est réduite du fait d'un fort effet de premier passage hépatique, qui conduit à des métabolites généralement inactifs (ou faiblement actifs) éliminés par voie urinaire. La biodisponibilité et la demi-vie sont variables selon les molécules. Les ICC sont fortement liés aux protéines plasmatiques (70 à 98 %).

De nombreuses interactions médicamenteuses sont décrites avec le vérapamil et avec le diltiazem qui sont substrats et inhibiteurs de la P-glycoprotéine et inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 [13]. En revanche, les dihydropyridines, dont la nifédipine et la nicardipine, sont sujets à peu d'interactions.

L'association des dihydropyridines avec des inducteurs ou les inhibiteurs enzymatiques fait l'objet d'une précaution d'emploi, du fait du risque respectivement de diminution ou augmentation de la concentration plasmatique des

dihydropyridines. L'association de la nicardipine avec les immunosuppresseurs fait également objet d'une précaution d'emploi, en raison du risque de diminution du métabolisme hépatique et donc d'augmentation de la concentration plasmatique de l'immunosuppresseur. L'association diltiazem et nifédipine est non seulement illogique mais contre-indiquée, car le diltiazem diminue le métabolisme hépatique de la nifédipine, ce qui peut conduire à une augmentation importante des concentrations de nifédipine et donc à un effet hypotenseur majeur.

Effets indésirables

Les principaux effets indésirables sont liés au mécanisme d'action et sont variables selon la posologie et le principe actif. Ainsi, les effets indésirables les plus fréquents des ICC dihydropyridines sont liés à la vasodilatation : hypotension excessive pouvant aller jusqu'à la syncope, céphalées, bouffées vasomotrices, œdèmes des membres inférieurs, malaises ou sensations vertigineuses (Tableau 1). La stimulation sympathique réflexe est responsable d'une tachycardie se traduisant par des sensations de palpitations, compensant l'effet inotrope négatif éventuel. Les œdèmes des membres inférieurs ne sont pas liés à une rétention hydro-sodée, mais bien à la vasodilatation précapillaire, l'augmentation de la pression hydrostatique et la vasoconstriction réflexe postcapillaire. L'aggravation d'une ischémie myocardique,

Tableau 1 Effets pharmacologiques et effets indésirables de la nifédipine (hors AMM) comparativement aux effets de la terbutaline et de l'atosiban (les deux ayant l'AMM dans la tocolyse).*Pharmacological and adverse effects of nifedipine (used off-label) comparatively to the effects of terbutaline and atosiban (both labelled as tocolytics).*

	Nifédipine (inhibiteur des canaux calciques)	Terbutaline (bêtamimétique)	Atosiban (antagoniste des récepteurs à l'ocytocine)
Effets sur l'utérus	↓ Tonus utérin basal ↓ Amplitude contractions ↓ Fréquence contractions	↓ Durée contractions ↓ Amplitude contractions ↓ Fréquence contractions	↓ Tonus utérin ↓ Fréquence contractions
Autres effets	Vasodilatation	Vasodilatation ↑ Production glucose ↑ Sécrétion insuline ↑ Entrée cellulaire potassium	
Effets indésirables	Tachycardie réflexe + Hypotension ++ Céphalées +++ Nausée + Vomissements Tremblements + Oppression thoracique Œdème membres inférieurs +++ Nervosité Œdème pulmonaire Dyspnée	Tachycardie +++ Hypotension ++ Hypokaliémie ++ Hyperglycémie + (acidocétose) Arythmies Céphalées ++ Nausées Vomissements Tremblements +++ Oppression thoracique ++ Ischémie myocardique Anxiété Œdème pulmonaire + Dyspnée	Tachycardie ++ Hypotension ++ Hyperglycémie ++ Céphalées ++ Nausée +++ Vomissements ++ Réactions au site d'injection ++ Oppression thoracique Détresse fœtale

+: peu fréquent (<1%); ++: fréquent (1–10%); +++: très fréquent (>10%) tels que définis dans les RCP (résumé des caractéristiques du produit) des trois médicaments; nifédipine: RCP (cf. répertoire des spécialités pharmaceutiques, ANSM) Adalate® 20 mg et Chronalate® LP 30 mg; terbutaline sulfate: RCP (cf. répertoire des spécialités pharmaceutiques, ANSM) Bricanyl® solution injectable; atosiban: RCP (cf. European Medicines Agency) Tractocile®.

d'un angor (notamment en cas de circulation collatérale, avec phénomène de vol coronaire) ont été décrits avec la nifédipine; un effet pro-ischémique a été décrit avec la nisoldipine forme à libération immédiate. Avec le vérapamil et le diltiazem, une bradycardie excessive, la décompensation d'une insuffisance cardiaque ont été décrits.

D'autres effets indésirables non cardiovasculaires peuvent être expliqués par l'effet des ICC sur les cellules musculaires lisses: diminution du tonus du sphincter inférieur de l'œsophage pouvant conduire à l'apparition ou l'aggravation d'un RGO, effet relaxant sur la musculature intestinale pouvant conduire à une constipation. D'autres effets indésirables sont rapportés, non expliqués par le mécanisme d'action: nausées, éruptions, somnolence, élévations mineures des enzymes hépatiques, hyperplasie gingivale. Ces effets indésirables sont généralement non sévères, peuvent diminuer avec le temps ou l'ajustement de la posologie.

Les ICC utilisés dans la MAP: nifédipine et nicardipine

Spécificités pharmacologiques

En France, la nifédipine existe sous 3 formes galéniques, toutes par voie orale, et la nicardipine existe par voie orale

et une forme en solution pour perfusion IV (Tableau 2). Après prise orale, les effets vasodilatateurs de la nifédipine et de la nicardipine apparaissent rapidement (20 min ou moins) et leur demi-vie d'élimination est variable (2–4 h pour la nicardipine et 4 h pour la nifédipine). Les formes à libération prolongée ont été développées pour réduire le nombre de prises tout en maintenant une concentration efficace, et, dans le cas de la nifédipine, pour réduire les effets indésirables (hypotension et tachycardie réflexe) dus au pic plasmatique [1]. Lors d'une administration répétée, la biodisponibilité et la demi-vie peuvent augmenter en raison de la saturation du métabolisme hépatique [1].

Particularités pharmacocinétiques chez la femme enceinte

Plusieurs revues faisant la synthèse des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de la nifédipine utilisée dans la prééclampsie ou la tocolyse chez la femme enceinte ont été publiées [6,14–17]. Les données pharmacocinétiques de la nicardipine pendant la grossesse sont moins nombreuses et sont variables selon la voie d'administration (orale ou veineuse) [7,16]. Concernant la nifédipine, la concentration sérique moyenne observée chez les femmes en fin de grossesse est similaire

Tableau 2 Indications et principales caractéristiques pharmacocinétiques chez l'adulte sain des différentes formes galéniques de la nifédipine et nicardipine.
Therapeutic uses and pharmacokinetic characteristics in non-pregnant volunteers, for different nifedipine and nicardipine formulations.

	Indications	Tmax	Biodisponibilité	Demi-vie	Délai d'action	Durée d'action	N prises/j
Nifédipine							
10 mg* (Adalate®) Capsule	Angor de Prinzmetal Angor stable Syndrome de Raynaud	0,5–1 h	50 % (30–60 %)	3 h (2–4 h)	< 20 min 1–5 min si voie SL	6 h (4–8) 8 h (prises multiples)	3 à 4
Nifédipine LP20 mg (Adalate® et génériques) Cp à libération prolongée	HTA	2–4 h	50 % (30–60 %)	6–11 h	30 min	12 h 24 h (prises multiples)	2
Nifédipine LP30 mg (Chronadate® et génériques) Cp osmotique pelliculé à libération prolongée	HTA Angor stable	6–8 h	45–68 %	28 h	NR	24 h 36 h (prises multiples)	1
Nicardipine							
Nicardipine 20 mg* Loxen® Cp sécable	HTA	0,5–2 h	35 %	Terminale 8,6 h	20 min	3 h	3
Nicardipine LP50 mg* Loxen® Gélule à libération prolongée	HTA	1–4 h	NR	14,4 h	—	12 h	2
Nicardipine 10 mg/10 mL IV (Loxen® et génériques) Solution injectable	HTA maligne/ encéphalopathie HTA postopératoire Dissection aortique Prééclampsie sévère	Immédiat	100 %	Terminale 8 h (Triphasique)	1 min		IV continue

* : pas de génériques pour ces spécialités ; Cmax : concentration plasmatique maximale ; h : heures ; HTA : hypertension artérielle ; IV : intraveineuse ; j : jour ; N : nombre ; NR : non rapporté ; Tmax : temps nécessaire pour atteindre la Cmax.

à celle observée chez l'adulte sain avec toutefois une plus grande variabilité. La concentration au pic était de 97 ± 45 ng/mL après 10 mg de nifédipine sublinguale chez 12 femmes en travail, de 38 ± 18 ng/mL après 10 mg de nifédipine voie orale chez 15 femmes au 3^e trimestre et de 74 ± 18 ng/mL chez des sujets adultes volontaires sains. La demi-vie après prise orale de 10 mg de nifédipine était de 1,35 h (0,8 à 2,3 h) dans deux études totalisant 28 femmes enceintes alors qu'elle est d'environ 2 à 4 h chez l'adulte. Ainsi, comparativement à l'adulte sain, le pic et la

demi-vie après prise orale d'une forme à libération immédiate sont diminués chez la femme enceinte en fin de grossesse. D'un point de vue pharmacologique il semble donc nécessaire d'administrer aux femmes enceintes au 3^e trimestre ou en travail, des posologies plus importantes et/ou plus rapprochées de nifédipine (formes à libération immédiate, 10 à 20 mg toutes les 6 h) pour obtenir une efficacité suffisante [14,15]. Cette affirmation reste pour l'instant une hypothèse car l'efficacité de la nifédipine dans ses indications cardiologiques ne dépend pas à ce jour de la

concentration plasmatique de celle-ci. Ainsi, le schéma posologique optimal et la nécessité de plus fortes doses dans la MAP doivent encore être établis. La voie sublinguale ne doit jamais être utilisée en raison d'un pic plasmatique de nifédipine 2,5 fois plus élevé que celui de la voie orale, ce qui entraîne une chute pressionielle excessive et brutale à l'origine d'accidents ischémiques chez la mère et d'une hypoperfusion placentaire compliquée de détresse fœtale [15,16].

Effets indésirables dans la tocolyse

Effet indésirables non graves

Les effets indésirables non graves de la nifédipine et de la nicardipine chez la femme enceinte sont similaires à ceux observés chez l'adulte : céphalées, bouffées vasomotrices, palpitations, vertiges, nausées (Tableau 1). La vasodilatation artérielle étant dépendante de l'état de vasoconstriction préalable, il n'est pas attendu, en théorie, d'effet hypotenseur significatif lorsque la nifédipine ou la nicardipine sont prescrites dans la tocolyse chez des femmes non hypertendues. En effet, les cas de détresse fœtale publiés avec la nifédipine sont survenus lorsque celle-ci avait été administrée par voie sublinguale à des femmes enceintes ayant une prééclampsie [16]. Cependant, dans une étude rétrospective, des cas d'hypotension (< 90/60 mmHg) nécessitant l'arrêt de la nifédipine lorsque celle-ci était utilisée comme tocolytique, ainsi que des cas de tachycardie maternelle (> 140/min) ou fœtale (> 180/min) [18] ont été rapportés. Il est difficile d'estimer la fréquence des effets indésirables non graves lorsque la nifédipine est utilisée dans la tocolyse. L'incidence des effets indésirables maternels était de 55% avec la nifédipine vs 0% avec le placebo dans une étude ($p < 0,01$) [12]. Il n'y a eu aucune étude évaluant la nicardipine vs placebo [12].

Effets indésirables graves

Les effets indésirables graves de la nifédipine et de la nicardipine utilisés comme tocolytiques sont rares : il s'agit de l'œdème aigu pulmonaire (OAP) et de l'infarctus du myocarde [17]. Plusieurs cas de dyspnées sévères ou d'OAP nécessitant parfois une intubation orotrachéale sont rapportés, aussi bien avec la nifédipine qu'avec la nicardipine, ainsi que quelques cas d'infarctus du myocarde et un cas de décès fœtal par hypotension maternelle avec la nifédipine par voie orale [17]. Plusieurs facteurs favorisant sont évoqués par les auteurs : des facteurs liés à la grossesse (grossesses multiples), des facteurs liés à la patiente (cardiopathie préexistante, notamment une cardiopathie valvulaire, diabète) et des facteurs liés aux médicaments associés (remplissage vasculaire, utilisation concomitante de corticoïdes, utilisation de bêtamimétiques) ou à l'ICC lui-même (fortes doses cumulées, voie veineuse pour la nicardipine). Dans la plupart des cas d'œdème pulmonaire rapportés, au moins deux facteurs favorisant étaient retrouvés. La physiopathologie des OAP liés à l'utilisation de la nifédipine ou la nicardipine dans la tocolyse fait intervenir une conjonction de facteurs : une augmentation de la volémie, un terrain prédisposant et possiblement une action pharmacologique des médicaments. Une posologie élevée

de nifédipine (≥ 120 mg/j) ou de nicardipine, est retrouvée dans plusieurs cas, l'OAP survenant entre 1 et 4 jours après le début du traitement tocolytique. Un effet inotrope négatif, plus important avec la nicardipine qu'avec la nifédipine, a été décrit in vitro [19] pouvant au moins en partie expliquer cet effet. Même si ces effets sont cliniquement non significatifs aux doses habituelles, des cas d'OAP [20,21] ou une dysfonction sinusale et atrioventriculaire [22,23] sont rapportés en cas d'intoxication massive en dehors de la grossesse, y compris chez des sujets jeunes sans comorbidité. D'autres cas d'OAP survenant aux posologies habituelles chez des patients généralement âgés, ayant soit une hypertension pulmonaire préexistante soit une augmentation des pressions de remplissage ventriculaire gauche [24,25] sont rapportés. Ces cas d'OAP soulèvent l'hypothèse d'une action inotrope négative et/ou de modification de la pression capillaire pulmonaire, de mécanisme similaire à celui impliqué dans la survenue des classiques œdèmes des membres inférieurs liés aux ICC.

Un éventuel effet favorisant des ICC dans la survenue des hémorragies du post-partum, en raison de leur action myorelaxante, avait été évoqué. Une récente étude sur base de données américaine n'a pas retrouvé de sur-risque d'hémorragie du post-partum chez 1226 femmes ayant reçu un ICC en période d'accouchement comparativement à des femmes ayant reçu un autre antihypertenseur (methylodopa, labetalol) et après ajustement sur les facteurs confondants [26].

Tolérance des ICC comparativement aux autres tocolytiques

Lorsque l'on compare la tolérance de la nifédipine et de la nicardipine à celle des bêtamimétiques et des agonistes des récepteurs à l'ocytocine, il apparaît que les ICC ont globalement moins d'effets indésirables que les bêtamimétiques, mais plus d'effets indésirables que l'atosiban (Tableau 1).

Comparativement aux bêtamimétiques, la nifédipine (15 études, 1172 femmes) et la nicardipine (1 étude, 45 femmes) ont entraîné significativement moins d'arrêts de traitement pour effet indésirable maternel (-78%, $p < 0,001$). La nifédipine a entraîné plus d'arrêts de traitement pour effet indésirable maternel que l'atosiban sans que cela soit statistiquement significatif (1 essai, 145 patients, +280%, $p = 0,5$) [12]. Les nombreux effets indésirables rapportés avec les bêtamimétiques d'action courte administrés par voie orale ou rectale, notamment cardiovasculaires potentiellement mortels pour la mère et le fœtus, ont d'ailleurs conduit l'agence européenne du médicament à réévaluer leur rapport bénéfice-risques dans la tocolyse. Cette réévaluation a conclu à un rapport bénéfice-risques défavorable des bêtamimétiques par voie orale ou rectale, mais restant favorable pour la voie veineuse dans les limites d'une utilisation courte (48 h maximum) entre 22 et 27 semaines d'aménorrhée [27].

Conclusion

La nifédipine et la nicardipine sont deux inhibiteurs calciques utilisés, hors AMM, dans la tocolyse, en raison de leurs effets myorelaxant sur l'utérus à terme.

Les données pharmacocinétiques de la nifédipine et de la nicardipine chez la femme enceinte en fin de grossesse suggèrent que la posologie efficace par voie orale est supérieure à celle habituellement utilisée pour les indications cardiologiques, mais ceci reste à démontrer.

La voie sublinguale ne doit jamais être utilisée en raison du risque d'accidents ischémiques chez la mère et d'une hypoperfusion placentaire pouvant être délétère pour le fœtus.

Dans cette indication, le principal effet indésirable à redouter est l'œdème aigu pulmonaire, complication rare d'origine plurifactorielle, qui impose d'être très vigilant chez les patientes à risque.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements

Nous remercions Mme Christine Damase-Michel pour sa relecture et ses conseils.

Financement : Collège national des gynécologues et obstétriciens français : logistique du groupe de travail.

Références

- [1] Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. McGraw-Hill, Inc; 2011 [Associate editors].
- [2] Izzo Jr JL, Sica DA, Black HR, The Council on High Blood Pressure Research, American Heart Association. Hypertension primer: the essentials of high blood pressure: basic science, population science and clinical management. 4th ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
- [3] Ulmsten U, Andersson KE, Forman A. Relaxing effects of nifedipine on the nonpregnant human uterus in vitro and in vivo. *Obstet Gynecol* 1978;52:436–41.
- [4] Ulmsten U, Andersson KE, Wingerup L. Treatment of premature labor with the calcium antagonist nifedipine. *Arch Gynecol* 1980;229:1–5.
- [5] Maigaard S, Forman A, Andersson KE, Ulmsten U. Comparison of the effects of nicardipine and nifedipine on isolated human myometrium. *Gynecol Obstet Invest* 1983;16:354–66.
- [6] Economy KE, Abuhamad AZ. Calcium channel blockers as tocolytics. *Semin Perinatal* 2001;25:264–71.
- [7] Bartels PA, Hanff LM, Mathot RA, Steegers EA, Vulto AG, Visser W. Nicardipine in pre-eclamptic patients: placental transfer and disposition in breast milk. *BJOG* 2007;114:230–3.
- [8] Simpson JM, Sharland GK. Fetal tachycardias: management and outcome of 127 consecutive cases. *Heart* 1998;79:576–81.
- [9] Ray J. Meta-analysis of nifedipine versus beta-sympathomimetic agents for tocolysis during preterm labour. *J Soc Obstet Gynecol Scand* 1998;20:259–60.
- [10] Oei SG, Mol BW, de Kleine MJ, Brolmann HA. Nifedipine versus ritodrine for suppression of the preterm labor; a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:783–8.
- [11] Tsatsaris V, Papatsonis D, Goffinet F, Dekker G, Carbonne B. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2001;97:840–7.
- [12] Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DN, Stock OM, Murray L, Jardine LA, et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD002255.
- [13] ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Thésaurus des interactions médicamenteuses. Mise à jour janvier 2014. [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/), consulté en juin 30/06/2014.
- [14] Papatsonis DN, Lok CA, Bos JM, Geijn HP, Dekker GA. Calcium channel blockers in the management of preterm labor and hypertension in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;97:122–40.
- [15] Smith P, Anthony J, Johanson R. Nifedipine in pregnancy. *BJOG* 2000;107:299–307.
- [16] Tsatsaris V, Cabrol D, Carbonne B. Pharmacokinetics of tocolytics agents. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:833–44.
- [17] Oei SG. Calcium channel blockers for tocolysis: a review of their role and safety following reports of serious adverse events. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;126:137–45.
- [18] Chan LW, et al. Side-effect and vital sign profile of nifedipine as a tocolytic for preterm labour. *Hong Kong Med J* 2008;14:267–72.
- [19] Taira N. Differences in cardiovascular profile among calcium antagonists. *Am J Cardiol* 1987;59:24B–9B.
- [20] Purdue BN, Fernando GC, Busuttill A. Two deaths from intravenous nifedipine abuse. *Int J Legal Med* 1991;104:289–91.
- [21] Lam YM, Tse HF, Lau CP. Continuous calcium chloride infusion for massive nifedipine overdose. *Chest* 2001;119:1280–2.
- [22] Herrington DM, Insley BM, Weinmann GG. Nifedipine overdose. *Am J Med* 1986;81:344–6.
- [23] Ramoska EA, Spiller HA, Myers A. Calcium channel blocker toxicity. *Ann Emerg Med* 1990;19:649–53.
- [24] Prigogine T, Waterlot Y, Gottignies P, Verhoeven A, Decroly P. Acute nonhemodynamic pulmonary edema with nifedipine in primary pulmonary hypertension. *Chest* 1991;100:563–4.
- [25] Gillmer DJ, Kark P. Pulmonary edema precipitated by nifedipine. *BMJ* 1980;280:1420–1.
- [26] Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF, Palmsten K, Mogun H, Ecker JL, et al. Outpatient calcium channel blockers and the risk of post-partum hemorrhage: a cohort study. *BJOG* 2013;120:1668–76.
- [27] ANSM. Points d'information: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Beta-2-mimetiques-d-action-courte-restriction-de-l-utilisation-de-ces-medicaments-en-obstetrique-Point-d-information>; consulté en juin 30/06/2014.