

MISE AU POINT SUR LES ANTAGONISTES CALCIQUES DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

J. M. KRZESINSKI⁽¹⁾, G. L. RORIVE⁽²⁾

Résumé

Les antagonistes calciques constituent une excellente classe d'agents antihypertenseurs, efficaces tant chez le sujet de race blanche que noire, à tout âge, mais particulièrement chez le sujet âgé et proportionnellement au niveau de la PA.

Ils sont particulièrement utiles dans les hypertensions sévères compliquées; ils n'ont pas d'effets délétères sur le profil lipidique ou la régulation glucidique, ils n'entraînent pas d'hypokaliémie. Ils sont sûrs chez les patients souffrant de bronchospasme, d'atteinte artérielle périphérique ou d'anomalie fonctionnelle rénale.

L'existence conjointe d'une hypertension artérielle et d'un angor ou d'une arythmie supra-ventriculaire constitue un terrain d'utilisation favorable. Ces agents peuvent cependant exacerber une décompensation cardiaque latente ou altérer le fonctionnement des nœuds auriculo-ventriculaire et sinusal.

Introduction

En 1984, nous avons présenté dans cette revue un nouveau groupe thérapeutique de médicaments antihypertenseurs, les antagonistes des flux calciques, et nous leur avons promis un bel avenir (Krziesinski et Rorive, 1984). Ceci s'est vérifié au point que ces molécules sont actuellement proposées comme un premier choix thérapeutique possible dans l'hypertension artérielle (HTA) légère à modérée (PA diastolique inférieure à 119 mmHg).

Le but de cet article est de refaire, en 1988, une mise au point très pratique des molécules disponibles et de leur choix en médecine générale, soit en monothérapie, soit en association avec d'autres agents antihypertenseurs en insistant sur des indications privilégiées.

Pharmacologie

Fleckenstein fut le premier à démontrer que le vérapamil et la nifédipine inhibaient la captation de calcium au niveau des cellules musculaires lisses, empêchant de cette manière la réponse contractile à une série d'agonistes. Cette action au niveau de la membrane cellulaire explique vraisemblablement les effets hémodynamiques de ces molécules caractérisées par un effet vasodilatateur d'autant plus marqué qu'initialement les vaisseaux présentaient une vasoconstriction importante.

Cette famille thérapeutique est maintenant représentée par 4 molécules commercialisées (vérapamil, nifédipine, nicardipine, diltiazem) et par plusieurs en voie de développement (nimodipine, félodipine, nitrendipine, isradipine). Ces diverses molécules se répartissent en 3 groupes principaux, dont les chefs de file sont le vérapamil (phénylalkylamine), le diltiazem (benzothiazépine) et la nifédipine (dihydropyridine) (fig. 1). Ces substances, dont la structure moléculaire est fort différente, présentent une grande affinité pour les canaux calciques transmembranaires, dont l'ouverture dépend de la dépolarisation (VOC : Voltage Operated Channel). Elles bloquent spécifiquement les canaux calciques lents myocardiques contrairement aux autres agents inhibiteurs des flux calciques, beaucoup moins spécifiques ou même n'exerçant pas du tout cet effet myocardique.

Le blocage de ces canaux empêche l'influx de calcium vers la cellule musculaire lisse, interférant ainsi avec le couplage excitation-contraction. Ces canaux calciques, au nombre de 2.000 à 10.000 par cellule, ont un poids moléculaire oscillant entre 120.000 et 280.000 daltons.

Ils existent chacun à 3 stades d'activité : l'état de repos, l'état d'inactivité et leur état actif. Pendant l'état de repos, le canal est fermé et non accessible à une dépolarisation; l'état inactif est celui où le canal est fermé mais accessible à une activation. A l'état actif le canal est ouvert, permettant l'entrée de calcium à l'intérieur de la cellule (Nayler, 1987).

⁽¹⁾ Résident Spécialiste, ⁽²⁾ Chargé de Cours associé, Université de Liège, Département de Médecine.

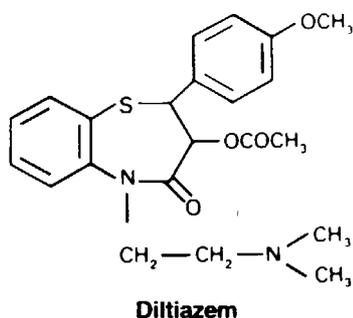
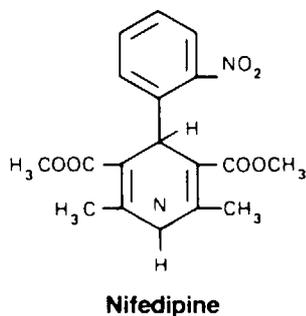
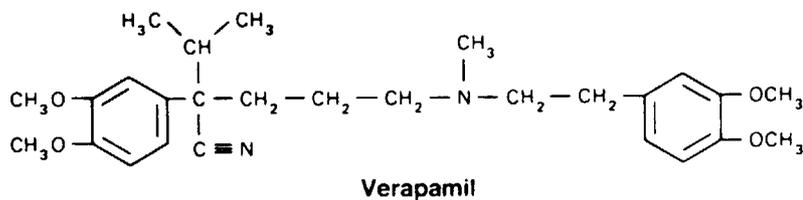


FIG. 1. Composition chimique des 3 chefs de file des anticalciques.

A l'opposé des antagonistes calciques inorganiques, tels le lanthane, le cobalt, le manganèse, qui bloquent les canaux calciques en formant un bouchon au niveau de l'orifice externe du canal calcique, les antagonistes calciques organiques réagissent à l'intérieur de ce canal avec des récepteurs intramembranaires spécifiques pour chaque molécule. Ces récepteurs sont liés allostériquement entre eux. Ceci peut expliquer des effets thérapeutiques ou délétères additifs lors de l'utilisation concomitante des différents antagonistes des flux calciques. Chaque site récepteur peut être dans un état d'affinité variable pour l'antagoniste utilisé selon les tissus utilisés ou la présence d'une pathologie surajoutée (ischémie, hypertension).

L'hypothèse de liaison « voltage dependent » des antagonistes calciques aux canaux calciques a pu être testée directement en analysant la liaison d'analogues radioactifs de la nifédipine à des cellules vasculaires et cardiaques. La liaison spécifique est obtenue pour des concentrations d'autant plus faibles que les cellules sont dépolarisées. Etant donné que le potentiel de repos des cellules musculaires lisses vasculaires est moins négatif qu'au niveau myocardique, ceci permet de comprendre la plus grande action des antagonistes calciques au niveau vasculaire. En outre, au cours du cycle cardiaque, les cellules ne sont dépolarisées que pendant une durée brève. Pour la nifédipine, ce temps est insuffisant pour permettre à la molécule de se lier de façon appréciable aux canaux calciques myocardiques, pour des concentrations faibles. Celles-ci sont suffisantes pour agir au niveau des vaisseaux où des stimuli vasoconstricteurs exercent une dépolarisation prolongée. Ce facteur d'ordre cinétique

joue moins pour le vérapamil et le diltiazem, permettant ainsi à ces molécules d'avoir une action cardiaque plus nette aux concentrations actives sur les vaisseaux.

Un autre facteur à prendre en considération au niveau cardiaque est la fréquence d'application de la stimulation dépolarisante. L'effet inhibiteur augmente avec cette fréquence pour le vérapamil et le diltiazem, renforçant ainsi l'action antiarythmique de ces deux substances dans les tachycardies supra-ventriculaires. Ceci s'explique par le contact plus aisé de ces molécules avec leur site spécifique de fixation lorsque le canal est ouvert plus fréquemment.

Pharmacologie clinique
(Mac Gregor, 1986; Leonetti et coll., 1987)

A. Administration aiguë

La nifédipine 10 mg en gélules, le diltiazem 60 mg et le vérapamil 160 mg, administrés par voie orale, ont le même effet hypotenseur. Ces molécules diffèrent cependant dans la vitesse de leur action. La diminution de PA avec la nifédipine s'observe déjà après 10 minutes, passe par un maximum 30 minutes après la prise, et reste stable jusqu'à la fin de la troisième heure, puis l'effet antihypertenseur tend à s'annuler progressivement mais est encore quelque peu présent à la fin de la sixième heure. Le vérapamil abaisse la PA de façon plus progressive et plus lente que la nifédipine. Son effet maximum est atteint après 4 heures.

D'un point de vue hémodynamique, l'abaissement de la PA sous nifédipine s'accompagne d'une chute des résistances vasculaires, d'un accroissement de l'index cardiaque par augmentation du volume éjectionnel et de la fréquence cardiaque, alors que le vérapamil, s'il entraîne aussi une diminution des résistances vasculaires, ne modifie guère, voire abaisse l'index cardiaque. L'augmentation de la fréquence cardiaque engendrée par la nifédipine est notée la première heure et est proportionnelle à la dose, puis revient aux valeurs de base et est attribuée à la stimulation orthosympathique réflexe à l'effet vasodilatateur. Cette réponse contrebalance l'effet cardio-dépresseur direct noté *in vitro* avec cette molécule. Le vérapamil ne modifierait pas, voire même abaisserait la fréquence cardiaque; son effet cardio-dépresseur, chronotrope, dromotrope et inotrope négatif l'emporte sur l'impact cardiaque de la stimulation orthosympathique réflexe.

La nifédipine a peu d'effets sur les vaisseaux de capacitance.

Cette molécule et, à un moindre degré, le vérapamil, augmentent l'excrétion hydrosodée dans les 6 premières heures de l'administration. La félodipine, autre dérivé dihydropyridine à faibles doses est également natriurétique. Par contre, à fortes doses, son effet devient antinatriurétique. Le débit plasmatique rénal augmente lors de l'administration de ces agents avec peu de modifications de la filtration glomérulaire. L'effet natriurétique est en partie attribuable à un effet tubulaire direct rénal au niveau distal et en partie à l'augmentation du facteur natriurétique auriculaire (Luft, 1987; Rapelli et coll., 1987).

D'un point de vue hormonal, l'activité rénine plasmatique augmente sous nifédipine, mais reste stable, voire s'abaisse sous vérapamil. Les catécholamines plasmatiques augmentent sous nifédipine, mais ne se modifient guère lors de la prise de vérapamil, peut-être par diminution de la libération de noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses suite à la chute plus graduelle de la PA. La concentration d'aldostérone plasmatique ne bouge guère d'une part via l'inhibition de l'action de l'angiotensine II sur le cortex surrénalien, d'autre part, l'augmentation de la sécrétion du facteur natriurétique auriculaire et enfin la métabolisation hépatique de l'aldostérone.

Le diltiazem, 60 mg *per os*, diminue la PA, la fréquence cardiaque, l'index cardiaque et les résistances vasculaires. L'injection intra-artérielle rénale de diltiazem chez le chien augmente le débit plasmatique rénal et provoque une natriurèse. L'effet hypotenseur maximum après une seule dose est noté après 3-4 heures suivi d'une remontée progressive de la PA.

Les tableaux I et II résument les principales actions cardio-vasculaires et modifications hormonales engendrées par les 3 groupes d'antagonistes du calcium.

B. Administration répétée.

En administration répétée, le vérapamil maintient son effet hypotenseur. L'excrétion sodée reste légèrement supérieure à celle notée sous placebo. Le vérapamil et le diltiazem entraînent

TABLEAU I. Action des antagonistes calciques spécifiques sur l'appareil cardio-circulatoire.

| Propriétés | Vérapamil | Nifédipine | Diltiazem |
|--|-----------|------------|-----------|
| Contractilité myocardique | | | |
| — <i>in vitro</i> | ↓ +++ | ↓ +++ | ↓ + |
| — <i>in vivo</i> | ↓ | <—> ↑ | ↓ <—> |
| Effet sur la fréquence cardiaque | | | |
| — oreillette isolée | ↓ +++ | ↓ ++ | ↓ ++ |
| — <i>in vivo</i> | ↓ <—> | ↑ | ↓ ↓ |
| Effet sur la conduction auriculo-ventriculaire | | | |
| — cœur isolé | ↓ +++ | ↓ + | ↓ ++ |
| — <i>in vivo</i> | ↓ ↓ | <—> | ↓ |
| Relaxation du muscle lisse vasculaire | | | |
| — <i>in vitro</i> | +++ | ++++ | ++ |
| — <i>in vivo</i> | +++ | ++++ | ++ |

TABLEAU II. Effets hormonaux et rénaux induits par la prise des antagonistes calciques en aigu *in vivo*.

| Propriétés | Vérapamil | Nifédipine | Diltiazem |
|-----------------------------------|-----------|------------|-----------|
| Facteur natriurétique auriculaire | ↑ | ↑ ↑ | ↑ |
| Activité rénine | <—> | ↑ | <—> |
| Natriurèse | ↑ | ↑ ↑ | ↑ |
| Filtration glomérulaire | <—> | <—> | <—> ↑ |
| Résistances vasculaires rénales | ↓ | ↓ | ↓ |
| Catécholamines | <—> | ↑ | <—> |

une tendance à la bradycardie, à un ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire, et un débit cardiaque stable.

La félodipine, dérivé de la famille de la nifédipine, garde son effet antihypertenseur avec une discrète accentuation du rythme cardiaque. L'excrétion sodée est augmentée les deux premiers jours de l'administration puis reste identique à la valeur notée sous placebo.

La nifédipine présente aussi son effet natriurétique le plus net. Ce pouvoir natriurétique est supprimé lors de l'association à un régime désodé. Lors de l'administration répétée, la nifédipine n'augmente plus l'activité rénine si le dosage est réalisé plusieurs heures après l'administration, quoiqu'une légère stimulation est toujours observée dans les deux heures qui suivent la prise du médicament. La tachycardie réflexe liée à la stimulation orthosympathique disparaît lors d'un traitement prolongé, peut-être par relèvement du seuil de sensibilité des barorécepteurs et par une action directe sur le cœur. Il peut persister une augmentation discrète du pouls en position debout.

Le métabolisme des antagonistes calciques est hépatique et ne nécessite donc pas d'adaptation de posologie en présence d'une insuffisance rénale. Une adaptation de la dose lors d'une atteinte hépatique sévère est recommandée.

Expérience clinique

Les premières études cliniques ont clairement montré l'effet hypotenseur des antagonistes calciques en administration aiguë et chronique.

A. Administration en aigu dans la crise hypertensive (Mac Gregor, 1986).

La nifédipine en administration sublinguale, a un effet antihypertenseur rapide. La PA commence à baisser après 5 à 10 minutes pour atteindre un niveau minimum après 30 minutes. Cet effet antihypertenseur s'accompagne d'une augmentation du flux sanguin dans certains territoires vasculaires, par exemple au niveau de la circulation cérébrale et ce, même dans l'hypertension artérielle sévère. Dans ce type d'HTA, la diminution de PA peut être

spectaculaire, Guazzi et coll. (1984) rapportent chez un patient une diminution de PA de 134 mmHg pour la systolique et 75 mmHg pour la PA diastolique. Un avantage majeur des antagonistes calciques comparés aux vasodilatateurs administrés par voie parentérale, réside dans la rareté de survenue d'une hypotension. En effet, la PA diastolique tombe rarement sous 80-90 mmHg, sauf si une maladie cardiaque existe ou si d'autres agents antihypertenseurs sont associés. Plusieurs études où la réduction rapide de PA était justifiée, par exemple, l'encéphalopathie hypertensive ou la décompensation cardiaque gauche sur HTA sévère, ont démontré une amélioration nette de l'état de conscience et de la fonction respiratoire (Guazzi et coll., 1984). La dose initiale pour une crise hypertensive est de 10 à 20 mg à répéter après 30 minutes si nécessaire. Chez beaucoup d'autres patients avec HTA sévère, ou maligne sans encéphalopathie ou décompensation cardiaque gauche, un abaissement trop rapide de PA est dangereux.

Le vérapamil par voie intraveineuse peut aussi être utilisé dans les crises hypertensives. Cinq milligrammes administrés par cette voie causent une chute de PA de 20 à 25 % en une minute. L'effet disparaît rapidement lors de l'arrêt de la perfusion.

B. Réduction à long terme de la PA avec les antagonistes calciques.

L'abaissement de PA à long terme est dépendant du niveau de PA avant l'instauration du traitement. Cet effet perdure au long cours, sans épuisement, contrairement aux autres vasodilatateurs classiques (hydralazine, minoxidil). La majorité des patients peut donc être traitée par un antagoniste calcique seul, sans adjonction d'un autre médicament (Littler, 1985). La courte durée d'action des dérivés actuellement disponibles nécessite 3 à 4 prises quotidiennes.

La forme Retard de la nifédipine (Adalat Retard®) par une absorption intestinale moins rapide, permettra 2 prises par jour. La forme Retard de vérapamil (Isoptine® 120 mg) l'autorise déjà. Les antagonistes calciques sont d'autant plus efficaces que le sujet est plus âgé. Ils paraissent également entraîner une réponse particulièrement importante chez les patients à activité rénine basse (Buhler, 1987). Contrairement aux bêta-bloquants, ces dérivés sont aussi efficaces chez les patients de race noire que chez les sujets de race blanche.

En raison peut-être de leur influence sur l'excrétion sodée, il est remarquable que leur effet sur la PA ne soit pas potentialisé par la restriction sodée (Mac Gregor et coll., 1987; Nicholson et coll., 1987). Leonetti et coll. (1987) ont d'ailleurs bien illustré ce point avec la nifédipine administrée en aigu à des patients hypertendus en restriction sodée et en régime normosodé. Si la PA moyenne après administration de nifédipine en régime désodé est plus basse que lors du régime normosodé, l'effet antihypertenseur de la nifédipine est moins important lors de la restriction sodée. A l'opposé, le vérapamil garde le même effet hypotenseur avec ou sans restriction sodée.

Efficacité des antagonistes calciques comparés à d'autres antihypertenseurs

L'abaissement de PA engendré par les antagonistes calciques est comparable à celui engendré par les diurétiques ou les bêta-bloquants (Hallin et coll., 1983; Tsukiyama et coll., 1984). Leur efficacité est d'autant plus grande que le niveau de PA est élevé.

Association des antagonistes calciques avec d'autres agents antihypertenseurs

A. Bêta-bloquants.

L'effet hypotenseur de la nifédipine est additif à celui des bêta-bloquants (Husted et coll., 1982; Mac Carthy, 1987). Cette association permet de réduire les symptômes liés à la vasodilatation induite par l'antagoniste calcique. La réduction de la fréquence cardiaque observée sous bêta-bloquants n'est pas modifiée lors de l'association avec la nifédipine.

Le vérapamil est généralement contre-indiqué en présence d'un traitement par bêta-bloquants vu le risque d'asystolie, de bloc auriculo-ventriculaire ou de bradycardie excessive.

B. Diurétiques (Mac Gregor, 1986; Sever et Poulter, 1987).

Beaucoup d'auteurs ont considéré que vu l'action vasodilatatrice artériolaire des antagonistes calciques, on devait s'attendre à voir leur effet potentialisé par l'administration d'un

diurétique comme cela a été noté avec les autres vasodilatateurs.

Rosenthal (1982) a montré que l'association nifédipine-thiazides n'augmente pas l'effet antihypertenseur observé avec l'une ou l'autre substance utilisée seule. Mac Gregor et coll. (1987) ont cependant pu montrer un effet hypotenseur accru lorsqu'à un diurétique déjà prescrit, on associait de la nifédipine.

L'inverse ne semble cependant pas vrai : les patients sous nifédipine n'ont pas vu leur PA s'abaisser plus, lors de l'introduction d'un diurétique.

L'association de nifédipine à une double thérapie déjà installée comprenant bêta-bloquants et diurétiques s'accompagne cependant d'un effet hypotenseur supplémentaire mais il n'est pas certain dans cette observation que les diurétiques soient vraiment nécessaires. Mac Gregor et coll. (1987) semblent défendre l'idée que le diurétique pourrait être stoppé lors de l'introduction de nifédipine dans ce schéma thérapeutique. Les mêmes auteurs observent une potentiation de l'effet antihypertenseur de l'association diurétiques-vérapamil. Le vérapamil garde d'ailleurs son effet hypotenseur en présence d'une restriction sodée. L'effet est nettement moins évident avec la nifédipine (Leonetti et coll., 1987). L'association de diltiazem-diurétiques potentialise l'effet hypotenseur du diltiazem seul (Moser, 1987).

Il ressort donc que le comportement des antagonistes calciques se distingue par leur différence d'effets en présence d'une modification de la balance hydrosodée. La nifédipine, contrairement au vérapamil et au diltiazem ne voit pas son effet antihypertenseur augmenter lors d'une déplétion hydrosodée, que celle-ci soit engendrée par une restriction sodée ou par un diurétique.

C. Antagonistes sympathiques à action centrale.

Il a été montré un effet additif sur la PA de l'association alpha-méthyl-dopa-nifédipine. Ceci semble aussi valable pour la clonidine.

D. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

De nombreux travaux démontrent l'excellente synergie entre antagonistes calciques et inhibiteurs de l'enzyme de conversion mais le mécanisme exact de leur effet additif n'est pas encore éclairci (Guazzi et coll., 1984). Cette combinaison est efficace dans beaucoup d'HTA résistantes à d'autres traitements avec peu d'effets secondaires, en évitant d'utiliser les posologies élevées de diurétiques.

E. Alpha-1-bloquants.

Le traitement combiné nifédipine-alpha-1-antagonistes est intéressant vu l'impact sur des récepteurs différents au niveau du muscle lisse vasculaire. Les antagonistes calciques exercent une partie de leur effet via l'inhibition alpha-2. Cette association est très efficace mais nécessite une posologie prudente et progressive (Van Zwieten et coll., 1982; Jee et Opie, 1983).

1. *HTA avec atteinte rénale parenchymateuse* : en théorie, il est logique de penser à un effet favorable de cette famille d'agents dans le traitement des sujets hypertendus avec une maladie rénale vu la présence fréquente d'une rétention hydrosodée chez de tels patients. Très peu d'études semblent avoir été réalisées à ce sujet. Rappelons l'effet hypotenseur net observé chez des patients hémodialysés traités pendant 2 semaines par nifédipine (Eliahou et coll., 1982). Le diltiazem, de son côté, engendre en monothérapie une amélioration de la filtration glomérulaire et du débit plasmatique rénal chez des patients souffrant d'une discrète insuffisance rénale. Cette amélioration serait liée à une perturbation de l'effet intrarénal de l'angiotensine II et de la noradrénaline (Sunderrajan et coll., 1987).

2. *HTA pendant la grossesse* : la nifédipine n'est pas indiquée pendant la grossesse vu l'existence possible d'effets tératogènes. Quelques observations ont cependant rapporté l'administration d'une dose unique de nifédipine chez la femme enceinte hypertendue avec un bon résultat et moins d'effets secondaires qu'avec l'hydralazine souvent utilisée dans ces circonstances (Walters et Redman, 1984).

3. *Hyperaldostéronisme primaire* : la nifédipine inhibe l'effet de l'angiotensine II sur la sécrétion d'aldostérone et semble donc tout indiquée dans l'hyperplasie surrénalienne qui, au moins en partie, est due à une augmentation de la sensibilité surrénalienne à l'angiotensine II. La nifédipine abaisse effectivement la PA chez les sujets avec hyperaldostéronisme primaire et probablement abaisse la sécrétion d'aldostérone en présence d'une hyperplasie glandulaire bilatérale. L'association nifédipine-spirolactone est aussi très efficace dans cette situation clinique. L'avantage de cette association est la nécessité de plus faibles doses de spironolactones, permettant ainsi d'en minimiser les effets endocriniens.

4. *Phéochromocytome* : il y a quelques rapports anecdotaux de succès de la nifédipine dans le traitement du phéochromocytome, mais il est peu vraisemblable qu'une telle molécule puisse bloquer complètement l'augmentation brutale de PA lors de l'anesthésie ou de la manipulation de la tumeur. Sa combinaison avec un alpha-bloquant peut cependant améliorer le contrôle tensionnel.

Utilisation préférentielle des antagonistes calciques

A. HTA et angor.

L'utilisation des antagonistes calciques est particulièrement indiquée dans ce genre de pathologie associée. Il semble que les patients hypertendus angoreux soient mieux soulagés de leurs plaintes angineuses que les sujets normotendus avec ce groupe de substances. Les artères coronaires seraient plus sensibles à l'effet vasodilatateur du médicament ou encore cet effet favorable serait lié à la réduction de la postcharge et donc du travail cardiaque et des besoins en oxygène. Frishman et coll. (1985) ont comparé l'effet de la nifédipine et du diltiazem sur la PA et l'angor de patients souffrant de ces deux affections. Ces deux médicaments ont été également efficaces tant sur l'équilibre tensionnel qu'angineux avec cependant moins d'effets secondaires subjectifs avec le diltiazem.

B. HTA et décompensation cardiaque.

Lorsque la décompensation cardiaque est liée au niveau de PA, les antagonistes calciques, surtout la nifédipine, améliorent rapidement la situation hémodynamique avec chute de la PA et augmentation du débit cardiaque. A l'inverse, si la décompensation se déroule en l'absence d'hypertension, l'utilisation de nifédipine et surtout de vérapamil peut aggraver encore l'altération de la fonction cardiaque.

C. Hémorragies intracrâniennes.

Beaucoup de patients avec hémorragie méningée ou intracérébrale, ont une augmentation de PA. L'utilité d'abaisser la PA chez de tels patients est toujours débattue. Il semble que la nifédipine puisse abaisser la pression intracrânienne après hémorragie méningée avec amélioration de l'état de conscience.

Plusieurs études sont actuellement en cours avec la nimodipine, un autre dérivé dihydropyridine similaire à la nifédipine, ayant semble-t-il un effet plus puissant sur le muscle lisse des vaisseaux cérébraux. Cette molécule pourrait combattre l'ischémie cérébrale sur vasospasme se développant après rupture d'anévrisme intracrânien. Par ailleurs, l'augmentation de calcium intracellulaire est impliquée dans la mort neuronale après ischémie. Une de ces études vient d'être publiée (Gelmers et coll., 1988). La nimodipine a été utilisée juste après un accident vasculaire cérébral ischémique aigu, en comparaison avec un placebo, avec une réduction de la mortalité chez les hommes et un meilleur pronostic neurologique lors du traitement actif.

D. HTA avec hypertrophie ventriculaire gauche (Strauer, 1986).

L'HTA est la cause la plus habituelle de surcharge en pression du ventricule gauche. La masse musculaire de ce ventricule augmente avec la durée et la sévérité de l'élévation de PA entraînant une altération progressive de la fonction ventriculaire et, au long cours, une dilatation du ventricule gauche.

Les études expérimentales publiées chez le rat spontanément hypertendu ont montré que la correction prolongée de l'HTA au moyen d'inhibiteurs calciques faisait régresser l'hypertrophie des parois.

L'utilisation des antagonistes calciques en clinique humaine a permis de confirmer ce point. L'abaissement de la PA s'est accompagné d'une amélioration de la fonction ventriculaire gauche et d'une régression de l'hypertrophie mesurée par échocardiographie.

E. HTA et autres pathologies.

La tachycardie supraventriculaire, associée à une HTA, est une bonne indication du diltiazem ou du vérapamil. L'asthme est aussi une indication clinique où les antagonistes calciques pourraient être utilisés avec succès en présence d'une HTA. Bien que leur efficacité n'ait pas encore été démontrée de manière irréfutable, leur utilisation est cependant sans danger dans cette situation, contrairement aux bêta-bloquants, contre-indiqués dans cette pathologie. Le syndrome de Raynaud et la claudication intermittente constitueraient aussi de bonnes indications lorsqu'ils sont associés à une élévation de PA.

F. Effet vasculaire direct des antagonistes calciques : espoir dans la prévention de l'athérosclérose.

Fleckenstein et coll. (1983, 1987) ont attiré l'attention sur le rôle important d'un contenu accru en calcium dans le développement des lésions d'athérosclérose. Henry a démontré que le cholestérol du milieu extracellulaire sensibilise les artères isolées à l'action constrictive du calcium. Cet effet est complètement annulé en présence de nifédipine. Chez le lapin traité quotidiennement par régime riche en cholestérol et par nifédipine, il y a diminution de l'incidence de plaques d'athérosclérose comme du contenu en cholestérol et en calcium du tissu aortique (Henry et Bentley, 1981; Chobanian, 1987). Par ailleurs, *in vitro*, les antagonistes calciques inhibent la multiplication des cellules musculaires lisses et leur migration. Ces agents augmentent aussi la captation et la dégradation des lipoprotéines de basse densité (LDL) au niveau endothélial et des cellules musculaires lisses. En clinique humaine, ces agents augmentent la compliance des gros troncs artériels (Levenson et coll., 1983).

A. Effets liés à la vasodilatation.

Surtout observés en début de traitement et proportionnels à la dose utilisée, les effets secondaires liés à l'effet vasodilatateur (céphalées, érythème de la face, palpitations, lypothymies...) sont particulièrement fréquents avec la nifédipine (près de 20 % des patients). Les œdèmes périphériques sont rapportés chez près de 1 % des patients traités. Ils ne s'accompagnent pas de modifications de poids ou de volume plasmatique. Ils seraient dus à une modification locale de la perméabilité capillaire ou à un changement dans les pressions participant aux échanges capillaires.

B. Fonction cardiaque.

Ainsi que nous l'avons déjà dit plus haut, *in vivo*, l'effet cardio-dépresseur et l'influence négative sur la conduction auriculo-ventriculaire sont surtout observés avec le vérapamil et le diltiazem. Ces effets sont particulièrement à relever chez des patients souffrant au préalable d'asystolie. La nifédipine, par contre, aurait plutôt un effet bénéfique. *In vivo*, elle diminue la pression télédiastolique du ventricule gauche et soulage ainsi les patients atteints de congestion pulmonaire, surtout si celle-ci est le résultat d'une hypertension artérielle ou d'une cardiomyopathie hypertrophique.

C. Effets gastro-intestinaux.

Le vérapamil engendre parfois une constipation, à l'inverse, la nifédipine peut provoquer de la diarrhée, des flatulences ou des troubles dyspeptiques hauts. Quatre cas d'hépatite allergique et sur fond d'éthylisme ont été rapportés avec la nifédipine. Ces antagonistes calciques améliorent généralement le débit sanguin hépatique. La posologie de ces agents doit être diminuée en présence de cirrhose hépatique.

D. Fonction rénale.

Ces médicaments ont des effets favorables même en présence d'une insuffisance rénale. Deux cas d'atteinte rénale avec syndrome néphrotique ont été rapportés, mais la relation

Effets
secondaires
(Leisten et coll.,
1986)

avec la prise d'antagonistes calciques, si elle est possible, reste incertaine. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire, même au stade de la dialyse.

E. Effet sur le système nerveux.

Deux cas d'accidents ischémiques transitoires peuvent être incriminés à la prise de 10 mg de nifédipine. A chaque fois, il s'agissait de sujets âgés à haut risque vasculaire. En général, les médicaments bloquant l'entrée de calcium ont une influence favorable sur le débit sanguin cérébral, même dans la crise hypertensive. Certains cas de psychose ont été rapportés lors d'un traitement par nifédipine. Parfois, des paresthésies avec érythème sont signalées, liées à une vasodilatation importante.

F. Troubles cutanés ou muqueux.

Des cas rares d'exanthème, de prurit, d'urticaire ont été mentionnés. A l'inverse, les antagonistes calciques exercent un effet favorable sur certains urticaires. Quelques illustrations d'hyperplasie gingivale réversible ont aussi été signalées lors d'un traitement chronique par nifédipine chez le patient diabétique.

G. Glandes endocrines.

Chez l'homme, il n'y a pas de changement de la calcémie, et de la sécrétion de parathormone, pas de gynécomastie ou de troubles antéhypophysaires ou thyroïdiens. Une impuissance est possible comme avec tout antihypertenseur.

H. Effet sur les lignées cellulaires sanguines.

Aucun effet sur la lignée rouge ou blanche n'a été rapporté. Relevons à très forte concentration un effet antiagrégant plaquettaire. Aux doses habituelles, il existe cependant une correction de l'agrégabilité plaquettaire augmentée à l'exercice chez les angineux.

I. Effet rebond.

A l'arrêt du traitement, la PA remonte progressivement au niveau antérieur avec possibilité de voir réapparaître les signes de la maladie sous-jacente (angor de repos).

J. Métabolisme glucidique et lipidique (Trost et Weidmann, 1987).

Lors d'études expérimentales, la nifédipine, bloquant l'entrée de calcium au niveau des îlots de Langerhans de rats, inhibe la sécrétion d'insuline induite par le glucose. *In vivo*, dans différentes espèces animales, les résultats sur la tolérance au glucose sont variables, selon le mode d'administration.

En clinique humaine, l'administration aiguë peut s'accompagner d'une élévation transitoire de la glycémie, suite à la stimulation orthosympathique réflexe, et à un effet direct de l'antagoniste calcique au niveau du foie. Par contre, l'administration chronique pendant des jours ou des mois ne s'accompagne pas d'effets pour la plupart des études tant chez le sujet normal que diabétique.

Il n'y a pas de modification du profil lipidique, même chez le sujet diabétique.

K. Interactions pharmacodynamiques.

L'halothane et le vérapamil potentialisent leur effet pour déprimer la fonction cardiaque. La nifédipine par son pouvoir vasodilatateur potentialise l'effet hypotenseur lié à la cardio-dépression des anesthésiques.

Le vérapamil et le diltiazem augmentent de 60 à 80 % les taux plasmatiques de digoxine par diminution de sa clairance rénale. La nifédipine ne possède pas cet effet. De son côté, le taux de digitoxine est peu influencé. La cimétidine potentialise les effets des antagonistes calciques par augmentation de la biodisponibilité.

La nicardipine et le diltiazem ont la particularité d'augmenter les taux sériques de cyclosporine chez les greffés rénaux. Une réduction de posologie de l'immunosuppresseur est donc à envisager lors de son utilisation conjointe avec les antagonistes calciques (Bourbigot et coll., 1986; Pochet et Pirson, 1986).

Le vérapamil augmente la concentration plasmatique et donc le risque de neurotoxicité de carbamazépine (Tegretol®) par compétition, au niveau hépatique, de la même voie de dégradation (Mac Phee et coll., 1986).

Conclusions

Les antagonistes calciques constituent un groupe d'agents antihypertenseurs d'autant plus efficaces que la PA est élevée. En monothérapie, ils peuvent contrôler la PA de beaucoup de patients souffrant d'HTA légère. Dans l'HTA sévère, leur demi-vie assez courte nécessite plusieurs prises par jour à des posologies élevées. Ces molécules sont particulièrement utiles quand les bêta-bloquants sont contre-indiqués. Elles sont aussi efficaces dans bon nombre d'HTA compliquées.

Dans les HTA résistantes, l'addition d'un antihypertenseur à action centrale, d'un bêta-bloquant (sauf en présence de vérapamil ou de diltiazem) ou d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion potentielle leur effet sur la PA.

La rapidité d'installation de l'abaissement de PA, en fait des agents de choix dans la crise hypertensive et l'HTA sévère avec décompensation cardiaque ou encéphalopathie.

Un petit nombre de patients ne s'accommodent pas des effets secondaires liés à la vasodilatation artériolaire. L'utilisation de molécules à plus longue durée d'action et à effet moins brutal diminuera l'incidence de ces plaintes en augmentant ainsi la qualité de la vie sous traitement.

Bibliographie

- BOURBIGOT, B., GUIERIX, J., AIRIAU, J., BRESSOLETTE, L., MORIN, J. F., CLEDES, J. — Nicardipine increases cyclosporin blood levels. *Lancet*, 1986, I, 1447.
- BUHLER, F., KIOWSKI, W. — Age and antihypertensive response to calcium antagonists. *Journal of Hypertension*, 1987, 5 (suppl. 4), 111-114.
- CHOBANIAN, A. — Effects of calcium channel antagonists and other antihypertensive drugs on atherogenesis. *Journal of Hypertension*, 1987, 5 (suppl. 4), 43-48.
- ELIAHOU, H., IAINA, H., SCHNEIDER, R., COHEN, D., GOLDFARB, D., GROSS, M. — Treatment of hypertension in dialysis and essential hypertension in patients with Nifedipine. *Clin. Exp. Dial. Apberes.*, 1982, 6, 229-236.
- FLECKENSTEIN, A., FREY, M., VON WITZLEBEN, H. — Vascular calcium overload; a pathogenic factor in arteriosclerosis and its neutralization by calcium antagonists, in M. Kaltenbach, H. Neufeld Ed.; *5th International Adalat Symposium*, Excerpta Medica, Amsterdam, 1983, 36-54.
- FLECKENSTEIN, A., FREY, M., ZORN, J., FLECKENSTEIN-GRUN, G. — Antihypertensive, anticalcinotic and antinatriuretic effects of long term administration of calcium antagonists in spontaneously hypertensive rats : new experimental data, in *Hypertension the next decade; proceedings of an international symposium*, J. Laragh, A. Fleckenstein Ed., Churchill Livingstone, Berlin, 1987, 166-180.
- FRISHMAN, W., CIARLAP, S., GOLDBERGER, J. — Comparison of diltiazem and nifedipine for both angina pectoris and systemic hypertension. *Amer. J. Cardiol.*, 1985, 56, 41-46.
- GELMERS, H., GORTER, K., DE WEERDT, C., WIEZER, H. — A controlled trial of Nimodipine in acute ischemic stroke. *New Engl. J. Med.*, 1988, 318, 203-207.
- GUAZZI, M., DE CESARE, N., GALLI, C., SALVIONI, A., TRAMONTANA, C., TAMBORINI, G., BARTORELLI, A. — Calcium-channel blockade with nifedipine and angiotensin converting-enzyme inhibition with captopril in the therapy of patients with severe primary hypertension. *Hypertension*, 1984, 70 (2), 279-284.
- HALLIN, L., ANDREN, L., HANSSON, L. — Controlled trial of Nifedipine and bendroflumethiazide in hypertension. *J. cardiovasc. Pharmacol.*, 1983, 5, 1083-1085.
- HENRY, P., BENTLEY, K. — Suppression of atherogenesis in cholesterol-fed rabbit treated with Nifedipine. *J. clin. Invest.*, 1981, 68, 1366-1369.
- HUSTED, S., NIELSEN, H., CHRISTENSEN, C., LEDERBALLE-PEDERSEN, O. — Long-term therapy of arterial hypertension with nifedipine given alone or in combination with a beta-adrenoreceptor blocking agent. *Europ. J. clin. Pharmacol.*, 1982, 22, 101-103.
- JEE, L., OPIE, L. — Acute hypotensive response to nifedipine added to prazosin in treatment of hypertension. *Brit. Med. J.*, 1983, 287, 1514.
- KRZESINSKI, J. M., RORIVE, G. L. — Les antagonistes des flux calciques dans le traitement de l'hypertension artérielle. *Rev. méd. Liège*, 1984, 39, 232-237.
- LEISTEN, L., KUHLMANN, J., EBNER, F. — Side effects and pharmacodynamic interactions, in Krebs, R. Ed., *Treatment of cardiovascular diseases by Adalat (Nifedipine)*, Schattauer, Stuttgart, New-York, 1986, II, 279-314.
- LEONETTI, G., RUPOLI, L., GRADNIK, R., ZANCHETTI, A. — Effects of low sodium diet on antihypertensive and natriuretic responses to acute administration of nifedipine. *Journal of Hypertension*, 1987, 5 (suppl. 4), 57-60.
- LEVENSON, J., SAFAR, M., SIMON, A., BOUTHIER, J., GRIENER, L. — Systemic and arterial hemodynamic effects of nifedipine (20 mg) in mild to moderate hypertension. *Hypertension*, 1983, 5 (suppl. V), 57-60.
- LITTLER, W. — Use of nifedipine as monotherapy in the management of hypertension. *Amer. J. Med.*, 1985, 79 (suppl. 4a), 36-40.
- LUFT, F. — Calcium-channel-blocking drugs and renal sodium excretion. *Amer. J. Nephrol.*, 1987, 7 (suppl. 1), 39-43.

- MAC CARTHY, E. P. — Dihydropyridines and beta-adrenoreceptor antagonists as combination treatment in hypertension. *Journal of Hypertension*, 1987, 5 (suppl. 4), 133-137.
- MAC GREGOR, G. — *Treatment of cardiovascular diseases by adalat (nifedipine)*. Krebs Ed., Schattauer, Stuttgart, New York, 1986, 9, 231-258.
- MAC GREGOR, G., PEVAHOUSE, J., CAPPUCIO, F., NARKANDU, N. — Nifedipine, diuretics and sodium-balance. *Journal of Hypertension*, 1987, 5 (suppl. 4), 127-131.
- MAC PHEE, G., MAC INNES, G., THOMPSON, G., BRODIE, M. — Verapamil potentiates carbamazepine neurotoxicity : a clinically important inhibitory interaction. *Lancet*, 1986, I, 700-703.
- MOSER, M. — Calcium entry blockers for systemic hypertension. *Amer. J. cardiol.*, 1987, 59, 115a-121a.
- NAYLER, W. — The pharmacology of the calcium antagonists, in A. Fleckenstein, J. Laragh Ed., *Hypertension the next decade. Verapamil in focus. Proceedings of an international symposium*, Churchill Livingstone, 1987, 53-56.
- NICHOLSON, J., RESNICK, L., LARAGH, J. — Dietary sodium and the antihypertensive action of Verapamil in essential hypertension, in A. Fleckenstein, J. Laragh Ed., *Hypertension the next decade. Verapamil in focus. Proceedings of an international symposium*, Churchill Livingstone, 1987, 114-119.
- POCHET, J. M., PIRSON, Y. — Cyclosporin-diltiazem interaction. *Lancet*, 1986, I, 1979.
- RAPPELLI, A., DESSI-FULGHERI, P., MADEDDY, P., GLORIOSO, N. — Studies on the natriuretic effect of nifedipine in hypertensive patients : increase in levels of plasma atrial natriuretic factor without participation of the renal kallikrein-kinin system. *Journal of Hypertension*, 1987, 5, (suppl. 4), 61-65.
- ROSENTHAL, J. — Antihypertensive effects of nifedipine, mefruside and a combination of both substances in patients with essential hypertension, in Kaltenbach, M., Neufeld, H. Ed., *New therapy of ischaemic disease and hypertension*, Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, Princeton, 1982, 175-181.
- SEVER, R., POULTER, N. — Calcium antagonists and diuretics as combined therapy. *Journal of Hypertension* 1987, 5 (suppl. 4), 123-126.
- STRAUER, B. — Reversal of cardiac hypertrophy. Studies with nifedipine in hypertensive and in non hypertensive hypertrophy, in P. Lichten Ed., *New therapy of ischemic heart disease and hypertension. Proceedings of the 6th international symposium Adalat*. Excerpta Medica, 1986, 445-455.
- SUNDERRAJAN, S., REAMS, G., BAUER, J. — Long-term renal effects of diltiazem in essential hypertension. *Amer. Heart J.*, 1987, 114, 383-388.
- TROST, B., WEIDMANN, P. — Effects of calcium antagonists on glucose homeostasis and serum lipids in non-diabetic and diabetic subjects : a review. *Journal of Hypertension*, 1987, 5 (suppl. 4), 81-104.
- TSUKIYAMA, H., OTSUKA, K., YAMAMOTO, Y. — Effect of pindolol and nifedipine alone and in combination on haemodynamic parameters variables in essential hypertension. *J. intern. Med. Res.*, 1984, 12, 154-162.
- VAN ZWIETEN, P., VAN MEEL, J. C., TIMMERMANS, P. — Calcium antagonists and alpha-adrenoreceptors : possible role of extracellular calcium ions in alpha-adrenoreceptor mediated vasoconstriction. *J. cardiovascular. Pharmacol.*, 1982, 4 (suppl. 3), 273-279.
- WALTERS, B., REDMAN, C. — Treatment of severe pregnancy-associated hypertension with the calcium antagonist nifedipine. *Brit. J. Obstet. Gynec.*, 1984, 91, 330-336.

*
* *

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr J. M. Krzesinski, Service de Néphrologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.