

Bulletin d'INFORMATION du MEDICAMENT et de PHARMACOVIGILANCE

CRIM Rennes - CRIM Rennes -

MAI - JUIN 96 N° 65

- CRIM Rennes - CRIM Rennes -

ISSN N° 1169 - 8772

La Nifédipine dans la Tocolyse : Alternative aux thérapeutiques usuelles ?

La prématurité continue à être un problème de santé publique préoccupant car elle reste la première cause de mortalité et de morbidité périnatale (4, 8). La thérapeutique destinée à prévenir les menaces d'accouchement prématuré (MAP) est un des objectifs majeurs de l'obstétrique actuelle et son but principal est de prolonger la gestation jusqu'à ce que les poumons du fœtus soient suffisamment matures pour permettre une fonction respiratoire correcte à la naissance (9).

La MAP est définie par l'apparition du travail entre 24 et 37 semaines de gestation et se manifeste cliniquement par des contractions régulières (≥ 6 par heure) et une dilatation du col (7, 9).

La prise en charge d'une MAP doit commencer par des recommandations simples : repos au lit et mesures hygiéno-diététiques (1, 9). Si les contractions persistent, un traitement médicamenteux est envisagé : c'est cette inhibition pharmacologique des contractions utérines que l'on appelle TOCOLYSE.

Le déclenchement du travail est mal connu, mais plusieurs facteurs interviennent dans la survenue des contractions utérines, facteurs qui seront la cible du traitement tocolytique.

Au niveau cellulaire, la contraction est dépendante de 2 facteurs : la concentration intracellulaire du *calcium libre* (dont l'augmentation entraîne une *contraction*) et celle de l'*AMPcyclo* (dont l'augmentation provoque une *relaxation*).

Au niveau de l'organe, les éléments responsables de la parturition sont également mal connus, mais ils aboutissent à une production accrue des prostaglandines, voie finale commune du mécanisme du travail.

La *progestérone* est nécessaire à l'*hypocontractilité* relative de l'utérus pendant la grossesse. A l'inverse, l'*ocytocine*, agent utérotonique puissant, est supposé intervenir dans le déclenchement de la *parturition* (1).

Les différentes molécules utilisées comme tocolytiques sont regroupées dans le Tableau 1.

Les tocolytiques usuels

Les β mimétiques (1, 7) sont des dérivés des catécholamines stimulant les récepteurs β présents dans l'organisme, stimulation provoquant une augmentation d'AMPc dans la cellule. Mais le manque de spécificité des β mimétiques est responsable d'effets secondaires pouvant limiter leur emploi. De plus, le phénomène de tachyphylaxie lors du traitement d'entretien peut entraîner une baisse d'activité de ces produits avec réapparition de la MAP. Trois molécules, utilisées en pratique courante, bénéficient d'une AMM en France: la ritodrine (Pré-Par®), seul tocolytique reconnu par la FDA, le salbutamol (Salbumol®) et la terbutaline (Bricanyl®).

Le sulfate de magnésium (7), antagoniste physiologique du calcium, est largement utilisé aux U. S. A. pour traiter les MAP, bien que la FDA n'ait pas reconnu son utilisation dans cette indication. Cette molécule a montré une bonne efficacité comme tocolytique, mais les effets secondaires et la surveillance biologique du traitement (4) rendent son utilisation peu fréquente en France (Tableau 1).

Les progestatifs ne sont pas indiqués dans le traitement d'attaque de la MAP et ne constituent au mieux qu'un traitement adjuvant (1). La progestérone naturelle micronisée est utilisée (Utrogestan®).

(suite en dernière page)

COMITE DE REDACTION : Michel LE DUFF, Patrick ZAMPARUTTI, Isabelle NICOLLE, Laurence AUGEREAU, Olivier TRIBUT, Anne EMERY, Laurent FLET - Centre Régional d'Information du Médicament
Hervé ALLAIN, Catherine BENETON, Laurence MARUELLE - Centre Régional de Pharmacovigilance

Adresser les correspondances à : Bulletin d'Information du Médicament - C. R. I. M. - C. H. R. - PONTCHAILLOU
35033 RENNES CEDEX ☎ 99.28.42.51 ou 99.28.43.42 FAX 99.28.41.72



INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES, CONTRE INDICATIONS ABSOLUES OU RELATIVES

(D'après le livret des interactions médicamenteuses du Vidal 1996)

NOUVELLES MENTIONS 1996

Page	D. C. I.	CONTRE INDICATION	Associations Déconseillées
13	Amiodarone, Brétylium, Sotalol	+ Groupe A ↑ Risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe	+ Groupe B (sauf Sparfloxacin)
11	Bépridil	+ Groupe A ↑ Risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe	+ Groupe B
12	Disopyramide, Quinidiniques	+ Groupe A ↑ Risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe	+ Groupe B
52	Diurétiques hypokaliémants		+ Groupe B, Bépridil, Vincamine, Erythromycine IV, Sultopride, Vincamine ↑ Risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe
18	Erythromycine IV	+ Groupe A ↑ Risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe	+ Halofantrine, Pentamidine, Sparfloxacin
17	Voie générale	+ Astémizole + Terfénadine ↑ Risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe	
39	Halofantrine		+ Groupe A, Groupe B ↑ Risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe
39	Pentamidine (voie parentérale)		+ Groupe A, Groupe B ↑ Risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe
17	Sparfloxacin	+ Amiodarone ↑ Risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe	+ Groupe A (sauf Amiodarone, Brétylium, Sotalol), Groupe B
59	Sultopride	Groupe A ↑ Risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe	+ Groupe B
64	Vincamine	Groupe A ↑ Risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe	+ Groupe B
18	Josamycine	+ Astemizole ↑ Risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe	+ Terfénadine
47	Cisapride	+ Itraconazole, Kétoconazole, Miconazole ↑ Risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe	

10	Nifédipine		+ Ciclosporine ↑ Risque de gingivopathies (addition des effets indésirables)
10	Bépridil, Diltiazem, Vérapamil		+ Esmolol, en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche Troubles de l'automatisme, de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire et défaillance cardiaque (synergie des effets).
20	Triméthoprime	+ Méthotrexate ↑ Toxicité hématologique du Méthotrexate (inhibition de la dihydrofolate réductase)	
38,39	Sumatriptan	+ Antidépresseurs Sérotoninergiques purs *** + IMAO non sélectifs et sélectifs Risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire (addition des effets sérotoninergiques)	
37	Résérpine et Apparentés (Alcaloïdes du Rauwolfia)	+ IMAO non sélectifs Agitation psychomotrice, convulsions, hypertension	
43	Midazolam		+ Itraconazole ↑ Sédation (diminution du métabolisme hépatique du Midazolam)
43	Triazolam	+ Itraconazole, Kétoconazole ↑ Sédation importante (diminution du métabolisme hépatique du Triazolam)	
35	Allopurinol		+ Vidarabine ↑ Risque de troubles neurologiques (inhibition du métabolisme de la vidarabine)
41	Ganciclovir (voie orale)		+ Didanosine ↑ Effets indésirables de la Didanosine (augmentation de son taux circulant) et diminution efficacité du Ganciclovir (diminution de son taux circulant)
61	Anorexigènes	+ Anorexigènes Risque d'hypertension pulmonaire primitive, le plus souvent fatale	

Médicaments donnant des torsades de pointe :

. Groupe A : Amiodarone, Bépridil, Brétylium, Disopyramide, Erythromycine IV, Quinidiniques, Sotalol, Sultopride, Vincamine.

. Groupe B : Astémizole, Halofantrine, Pentamidine, Sparfloxacin, Terféndine.

*** Antidépresseurs sérotoninergiques purs : Citalopram, Fluoxétine, Fluvoxamine, Paroxétine.

RECTIFICATIF :

Dans la mise à jour de la liste des associations contre-indiquées parue dans le N° 60 du Bulletin (Août 95), le sens d'une flèche s'est trouvé inversé. Il faut lire (rubrique 60) :

Rétinoïdes par voie générale + Progestatifs microdosés : ↓ de l'efficacité contraceptive (et non ↑).

Tableau 1 -

Molécule	AMM	Voie d'administration	Posologies	Effets indésirables maternels	Effets indésirables foetaux / néonataux
βMimétiques				(Communs aux 3 molécules)	(Communs aux 3 molécules)
Ritodrine PRE-PAR®	OUI	Perfusion IV Relais P. O.	150 à 350 µg/min 80 à 120 mg/j (10)	↓	↓
Salbutamol SALBUMOL®	OUI	Perfusion IV Relais P. O. ou voie rectale	15 à 20 µg/min 8 à 16 mg/j 4 à 6 mg/j (10)	Tachycardie Nervosité Tremblements Hyperglycémie Hypokaliémie Oedème pulmonaire	Tachycardie Hypoglycémie néonatale par hyperinsulinémie
Terbutaline BRICANYL®	OUI	Perfusion IV Relais P. O.	15 à 20 µg/min 20 à 40 mg/j (10)		
Magnésium Sulfate	NON	Perfusion IV après un bolus de 4 g Relais P.O. : βmimétiques	2 à 4 g/h (7) dosage sérique: 50 à 80mg/l	Dépression respiratoire Risque de surdosage (magnésémie obligatoire)	Dépression respiratoire
Indométacine INDOCID®	NON	P.O.	150 à 200 mg/j (1)	Ulcère Hémorragie digestive Réaction allergique	Fermeture prématurée du canal artériel HTA pulmonaire Altération fonction rénale Oligoamnios
Nifédipine ADALATE®	NON	Dose d'attaque P.O. Dose d'entretien P.O. ou Dose d'attaque P. O. Dose d'entretien P.O.	30 mg 20 mg X 3/j (5) 10 mg en sublingual toutes les 20 min : (max = 40 mg) 20 mg toutes les 4 à 6 h (2)	Céphalées Flush Nausées Tachycardie	Altération du débit sanguin utéro-placentaire Aucune anomalie rapportée

Les tocolytiques de seconde intention

Les *anti-inflammatoires non stéroïdiens* (AINS) agissent en inhibant la synthèse endogène des prostaglandines. L'indométacine (INDOCID®) est l'AINS qui a été le plus utilisé dans la MAP et de nombreuses études cliniques ont montré une bonne efficacité de cette molécule quand elle était administrée avant la 32^e semaine de gestation (3). Ce traitement ne sera jamais donné en 1^{ère} intention et doit être de courte durée (48 à 72 H). Malgré ces précautions, les effets indésirables sévères provoqués chez le fœtus devraient dissuader d'employer des AINS pendant le troisième trimestre de la grossesse (Tableau 1) (1, 7).

Les *inhibiteurs calciques* provoquent la fermeture des canaux calciques membranaires voltage-dépendants et s'opposent à l'entrée passive du calcium dans la cellule. Ils ont été utilisés dans les maladies hypertensives de la grossesse, mais aussi dans la tocolyse (1, 6). Les plus efficaces sont ceux de la famille des dihydropyridines : nifédipine, nicardipine et nitrendipine. Comme tocolytique, c'est la nifédipine (Adalate®) qui a été le plus largement étudiée, la nicardipine ayant montré une diminution significative de la PO₂ artérielle foetale après administration chez l'animal (6, 8). Cependant, la nifédipine ne possède pas d'AMM pour la tocolyse et son utilisation est contre-indiquée pendant la grossesse d'après le VIDAL® 96.

De nombreuses études cliniques ont été menées avec la nifédipine initialement chez des femmes intolérantes aux βmimétiques (8). Ces essais rapportent une efficacité à 48 H égale voire supérieure à celle des βmimétiques ou du sulfate de Mg. Les effets indésirables maternels sont moins sévères en fréquence et en intensité et n'ont pas entraîné d'arrêt de traitement contrairement aux deux autres thérapeutiques (Tableau 1). Le risque majeur chez le fœtus est un effet délétère sur la circulation utéro-placentaire, mais chez la femme enceinte non hypertendue, la nifédipine par voie orale n'entraîne pas de modification significative (1, 7, 8).

La nifédipine n'est pas disponible par voie IV mais est absorbée à 90 % environ au niveau gastro-intestinal, avec un pic de concentration en 15 à 30 minutes (7). Le dosage optimal pour la tocolyse n'est pas établi mais plusieurs schémas thérapeutiques ont été utilisés (Tableau 1). Cependant, ces études portent sur de petits effectifs et on ne peut conclure définitivement à une efficacité identique entre nifédipine et βmimétiques. En pratique, la nifédipine sera réservée aux patientes intolérantes aux βmimétiques ou chez lesquelles il existe une contre-indication aux βmimétiques, à savoir grossesse multiple ou diabète.

D'autres agents tocolytiques sont en essai clinique actuellement : l'atosiban, antagoniste de l'ocytocine, semble une molécule intéressante car elle déprime l'activité myométriale, sans effets adverses systémiques sévères (1). Une étude contrôlée multicentrique internationale a débuté et confirmera ou non ces résultats préliminaires. Par ailleurs, l'activité myorelaxante du monoxyde d'azote a été utilisée pour le traitement de la MAP, par application de patch de trinitrine, mais le risque d'hypotension limitera sans doute cet emploi (1).

L'étiologie multifactorielle de la MAP a conduit à utiliser des molécules tocolytiques appartenant à des classes thérapeutiques différentes. Il n'existe pas à présent d'agent tocolytique idéal car leur manque de spécificité est responsable d'effets indésirables tant maternels que foetaux limitant leur emploi à des indications bien pesées. Actuellement, les βmimétiques sont la thérapeutique de choix dans la tocolyse, mais la nifédipine semble une alternative intéressante en seconde intention.

Elisabeth POLARD, Interne en Pharmacie
avec la collaboration de Monsieur le Docteur Patrice POULAIN
Service Gynécologie - Obstétrique - HOTEL DIEU CHR RENNES

REFERENCES :

- Cabrol D. et coll. Collège National des gynécologues et obstétriciens français. 1994.
- Ferguson J.E. et coll. Am. J. Obstet. Gynecol. 1990; 163 : 105-111.
- Higby K. et coll. Am. J. Obstet. Gynecol. 1993; 168 : 1247-1259.
- Keirse Marc J.N.C. Am. J. Obstet. Gynecol. 1995; 173 : 618-628.
- Kupferminc M. et coll. Br. J. Obstet. Gynecol. 1993; 100 : 1090-1094.
- Levin A.C. et coll. Ann. Pharmacother. 1994; 28 : 1371-1378.
- McCombs J. Ann. Pharmacother. 1995; 29 : 515-522.
- Murray C. et coll. Am. J. Obstet. Gynecol. 1992; 167 : 52-56.
- Prevost R.R. American Pharmacy. 1995; 35 : 25-32.
- Vidal® 1996.