

Quelle est la place des inhibiteurs calciques lorsque les bêta-bloquants sont contre-indiqués dans le traitement du post-infarctus du myocarde ?

Pierre-Vladimir Ennezat, Jean-Luc Auffray, Julie Darchis, Maxime Rousselle, Xavier Gonin, Jean-Marc Aubert, Jean-Jacques Bauchart, Christophe Bauters, Eric Van Belle et Philippe Asseman

Texte reçu le 3 mars 2006 ; accepté le 18 mai 2006

Mots clés :

inhibiteurs calciques ;
infarctus du myocarde ;
essais cliniques

Résumé – Cet article se propose d'examiner les bénéfices du traitement par inhibiteur calcique dans le post-infarctus du myocarde à travers les principales études randomisées évaluant cette thérapeutique. Il apparaît évident que ces essais cliniques ont été quasiment tous menés avant l'ère de la reperfusion et semblent par conséquent obsolètes. En outre, aucun essai thérapeutique n'a permis de démontrer un bénéfice du traitement par inhibiteur calcique sur la mortalité dans le post-infarctus du myocarde. En conclusion, nul ne sait si cette classe thérapeutique n'a un quelconque intérêt en comparaison avec un placebo dans la prévention secondaire du post-infarctus du myocarde, sachant que des effets secondaires potentiellement dangereux, liés à leur prescription, peuvent survenir.

Keywords:

calcium channel
blockers;
myocardial infarction;
randomized trials

Abstract – **Is there a Role for Calcium Antagonists when Beta-adrenergic Blockade Therapy is Contraindicated in Post-myocardial Infarction?** The purpose of this paper is to examine the eventual benefits of treatment with calcium channel blockers in post-myocardial infarction, through an overview of main placebo-controlled trials that have been conducted to test this therapeutic in acute coronary syndromes. It appears obvious that the vast majority of these trials was conducted in the pre-reperfusion era and failed to demonstrate a reduction in mortality. To conclude, the superiority of a therapy with calcium antagonists over a placebo in the management of post-myocardial infarction remains unknown. In contrast, adverse effects associated with the prescription of calcium antagonists are well known.

L'ion calcium joue un rôle fondamental et ubiquitaire dans l'activation cellulaire. Dans le registre cardio-vasculaire, les flux calciques sont impliqués dans la régulation des résistances vasculaires périphériques, la contraction du cardiomyocyte et l'activité pace-maker du tissu nodal.

Des données expérimentales montrent que les inhibiteurs calciques réduisent la taille de l'infarctus du myocarde.^[1] Les inhibiteurs calciques réduisent aussi le tonus du muscle lisse des parois artérielles et artériolaires. Ils augmentent donc le débit sanguin coronaire et peuvent parfois s'opposer au spasme coronaire. Théoriquement grâce à ces effets pharmacologiques, les calcium bloqueurs améliorent l'apport d'oxygène au myocarde ischémique et réduisent également la post-charge du ventricule gauche et ainsi la consommation myocardique d'oxygène. Sur

ces bases physiopathologiques, des essais utilisant les différentes classes (dihydropyridines, diltiazem et vérapamil essentiellement) ont été menés afin de tester l'efficacité de ces molécules en post-infarctus. Tous les calcium bloqueurs, dihydropyridines (nifédipine) et non-dihydropyridines ont expérimentalement, des effets inotropes négatifs doses-dépendants sur des préparations de muscles cardiaques isolés,^[2] la force de contraction du muscle cardiaque dépendant au moins partiellement du flux calcique rentrant durant la dépolarisation membranaire. En pratique clinique, les non-dihydropyridines et surtout le vérapamil ont des effets inotropes négatifs, alors que les dihydropyridines n'ont pas d'effet sensible sur la contractilité myocardique aux doses recommandées. Les effets sur la fréquence cardiaque sont variables selon la classe thérapeutique. Les dihydropyridines n'ont pas d'effet

Tableau I. Résultats de mortalité des principales études citées.

	Inclusion	n	Suivi moyen	Mortalité totale (%)	
				Placebo	Traitement actif
Nifédipine					
TRENT (1986)	1982-1985	4 491	1 mois	6,3	6,7
SPRINT (1988)	1981-1983	2 276	10 mois	5,7	5,8
Vérapamil					
DANISH (1984)	1979-1981	1 436	6 mois	13,9	12,8
DAVIT II (1990)	1984-1988	1 775	16 mois	13,8	11,1
Diltiazem					
DRS (1986)	1982-1985	576	14 jours	3,1	3,8
MDPIT (1988)	1983-1987	2 466	25 mois	13,5	13,5
INTERCEPT (2000)	1995-1998	874	6 mois	1,6	1,6
Analyse rétrospective (MDPIT&DAVIT II)	1983-1988	817	23 mois	12,4	7,2

direct sur la fréquence cardiaque, les non-dihydropyridines sont bradycardisantes par dépression des fonctions nodales sinusale et auriculo-ventriculaire.

Dans le post-infarctus strictement et contrairement aux bêta-bloquants, aucun des essais menés avec les calcium bloqueurs, n'a montré de réel bénéfice sur la mortalité post-infarctus. Les 3 molécules testées dans le post-infarctus (Tableau I) sont la nifédipine à la fois avec une administration précoce (étude TRENT^[3]), ou tardive (étude SPRINT^[4]), le vérapamil (études DAVIT I et II^[5,6]) et le diltiazem (études DRS,^[7] MDPIT,^[8] INTERCEPT^[9]).

1. Nifédipine

L'étude TRENT (Trial of Early Nifedipine in Acute Myocardial Infarction) randomisait nifédipine 40 mg/j *versus* placebo, des patients suspects d'infarctus du myocarde (48 % de diagnostics confirmés, 64 % en additionnant les diagnostics probables et possibles !). La mortalité globale à 1 mois était augmentée de façon non significative dans le groupe nifédipine (6,7 % *versus* 6,3 % ; soit une augmentation de risque de 7 % avec un intervalle de confiance [IC] à 95 % qui varie de +30 % à -16 %).^[3] La mortalité dans le groupe de patients dont les diagnostics étaient confirmés ou probables, était de 10,2 % dans le groupe nifédipine et 9,3 % dans le groupe placebo (p = NS). Cette étude se démarquait par un suivi prospectif des patients non inclus ; leur mortalité s'élevait à 18,2 %. Cet écart entre les patients inclus dans les études et ceux d'emblée exclus témoigne une fois de plus que seuls les patients à bas risque ont été randomisés. L'étude SPRINT (Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial) ran-

domisait nifédipine 30 mg/j *versus* placebo, 2276 survivants d'un infarctus de myocarde 7 à 21 jours après l'événement aigu. Après un suivi moyen de 10 mois, ni la mortalité totale ni les récurrences d'infarctus du myocarde (4,8 % *versus* 4,4 %) n'étaient modifiées par l'administration de nifédipine.^[4]

2. Diltiazem

L'essai DRS (Diltiazem Reinfarction Study) randomisait 576 patients placebo *versus* diltiazem (360 mg/j) initié 24 à 72 heures après la phase aiguë d'un infarctus sans onde Q. Le taux de ré-infarctus était réduit de 51 % (6,3 % *versus* 12,9 %, p = 0,03) à 14 jours. Curieusement, la mortalité totale n'était pas modifiée (p = 0,37).^[7] L'essai Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial (MDPIT) randomisait 2 466 patients victimes d'infarctus du myocarde dont 70 % d'infarctus avec onde Q, diltiazem (60 mg 4 prises par jour) initié 3 à 15 jours après la phase aiguë *versus* placebo. Ni la mortalité globale ni les événements cardiaques récurrents n'étaient modifiés.^[8] L'étude Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis Post-Thrombolysis (INTERCEPT), essai prospectif randomisé en double aveugle, randomisait diltiazem (300 mg/j) débuté dans les 96 heures *versus* placebo 874 patients fibrinolyés pour un infarctus du myocarde non compliqué d'insuffisance cardiaque. Le critère composite primaire de jugement rassemblant décès d'origine cardiaque, réinfarctus et ischémie réfractaire n'était pas réduit significativement (23 % *versus* 30 %, p = 0,07) après 6 mois de suivi.^[9] En revanche, le taux de revascularisation par pontage coronaire ou angioplastie était réduit de 12 % à 7 % dans le groupe

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2579704>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2579704>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)