



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



USAGE HORS AMM : TOCOLYSE PAR INHIBITEURS CALCIFIQUES

## Effets indésirables des inhibiteurs calciques utilisés dans le cadre de la tocolyse

*Adverse effects of calcium channels blockers used as tocolytic treatment*

E. Clouqueur<sup>a,\*</sup>, S. Gautier<sup>b</sup>, P. Vaast<sup>a</sup>, C. Coulon<sup>a</sup>,  
P. Deruelle<sup>a</sup>, D. Subtil<sup>a</sup>, V. Debarge<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Maternité Jeanne-de-Flandre, CHRU Lille, avenue Eugène-Avinée, 59037 Lille cedex, France

<sup>b</sup> Pharmacologie médicale, centre régional de pharmacovigilance, 1, place de Verdun, 59045 Lille cedex, France

### MOTS CLÉS

Inhibiteurs calciques ;  
Tocolyse ;  
Effets secondaires ;  
Effets indésirables ;  
Œdème aigu du  
poumon

### Résumé

**Objectif.** – La tocolyse par inhibiteurs calciques est largement répandue en France. Néanmoins, ces molécules n'ont pas l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication. L'objectif de ce travail est de faire une mise au point sur l'ensemble des effets indésirables des inhibiteurs calciques publiés ou signalés à la Banque nationale de pharmacovigilance.

**Matériel et méthode.** – Nous avons réalisé une revue de la littérature reprenant les données expérimentales animales sur les inhibiteurs calciques, les études rétrospectives et prospectives randomisées ou non comparant les différents tocolytiques, les cas cliniques publiés et enfin nous avons fait une requête auprès de la Banque nationale de pharmacovigilance française sur les cas déclarés après utilisation des inhibiteurs calciques en tant que tocolytique.

**Résultats.** – Des effets indésirables sont retrouvés chez 2 à 6 % des patientes tocolysées par nifédipine (Adalate®), dont 0,9 à 1,9 % d'effets indésirables sévères. Il s'agit majoritairement de céphalées, de flushs et d'hypotensions artérielles. Les données concernant la nicardipine (Loxen®) sont plus limitées. Pour ce dernier, il existe des effets indésirables spécifiquement liés à sa voie d'administration (veinites) mais il semble que les autres effets indésirables rapportés ne soient pas plus fréquents. Plusieurs méta-analyses ont mis en évidence une diminution des effets indésirables maternels lorsqu'on utilise les inhibiteurs calciques par rapport aux  $\beta$ -mimétiques. La comparaison des inhibiteurs calciques à l'atosiban est moins documentée. Des effets indésirables plus rares sont rapportés sous forme de cas cliniques. Il s'agit presque exclusivement de complications cardio-vasculaires (dyspnée, œdème aigu du poumon, infarctus

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [elodie.clouqueur@chru-lille.fr](mailto:elodie.clouqueur@chru-lille.fr) (E. Clouqueur).

du myocarde, hypotensions artérielles). Elles sont plus fréquentes avec la nicardipine qu'avec la nifédipine. On retrouve des observations similaires en interrogeant la Banque nationale de pharmacovigilance.

**Conclusion.** – La prescription des inhibiteurs calciques dans le cadre de la tocolyse expose à des effets indésirables maternels sans gravité la plupart du temps et moins fréquemment qu'avec les  $\beta$ -mimétiques. Des complications sévères maternelles ont néanmoins été rapportées plus fréquemment avec la nicardipine qu'avec la nifédipine, ce qui justifie de ne plus utiliser la nicardipine en tocolyse. La nifédipine est la molécule la plus étudiée. Les données de la littérature ne permettent pas de définir une posologie maximale. Il apparaît raisonnable de ne pas associer différents tocolytiques, et de surveiller de façon rapprochée la tension artérielle maternelle, la survenue d'une réaction cutanée ou d'hypersensibilité, d'une dyspnée, ou d'une douleur thoracique.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## KEYWORDS

Calcium channel blockers;  
Tocolysis;  
Side effects;  
Adverse effects;  
Pulmonary edema

## Summary

**Objective.** – Tocolysis with calcium channel blockers is widespread in France. However, these molecules are off label use for this indication. The objective of this work is to give an update on all the side effects of calcium channel blockers published or reported to the National Bank of Pharmacovigilance.

**Materials and methods.** – We conducted a literature review incorporating the animal experimental data on calcium channel blockers, retrospective and prospective studies (randomized or not) comparing different tocolytics, and the published clinical case reports. Finally we inquired the National Bank of Pharmacovigilance for reported cases of adverse effects after use of calcium channel blockers as tocolytics.

**Results.** – Adverse effects are found in 2% to 6% of patients after use of nifedipine, of which 0.9% to 1.9% are severe. These are mainly headache, flushes and arterial hypotension. Data on Nicardipine are more limited. For the latter, adverse effects specifically related to the route of administration (induced phlebitis) are described but it seems that other adverse effects reported are not more frequent. Several meta-analyses have demonstrated a decrease in maternal side effects when using calcium channel blockers compared to  $\beta$ -agonists. Comparison of calcium channel blockers to Atosiban is less documented. More rare serious side effects are reported as clinical cases, consisting almost exclusively of cardiovascular complications (dyspnea, pulmonary edema, myocardial infarction, arterial hypotension). They are more common with Nicardipine than Nifedipine. Similar observations are found by querying the National Bank of Pharmacovigilance.

**Conclusion.** – The prescription of calcium channel blockers as tocolysis exposes patients to maternal side effects, which are not serious most of the time, and less frequent than with the  $\beta$ -agonist. Severe maternal complications were nonetheless reported more frequently with Nicardipine than Nifedipine, which justifies avoiding Nicardipine in tocolysis. Nifedipine is the most studied molecule. It is not possible to define a maximum posology from literature data. It seems unreasonable to associate different tocolytics and necessary to closely monitor maternal blood pressure, the occurrence of a skin reaction or hypersensitivity, dyspnea or chest pain during treatment.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Abréviations

AINS	anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM	autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
BNPV	Banque nationale de pharmacovigilance
$\beta$ +	$\beta$ -mimétiques
GTN	glyceryl trinitrate patch
ICC	inhibiteurs des canaux calciques
IC 95%	intervalle de confiance à 95%
IDM	infarctus du myocarde

IR	voie intra-rectale
IV	intraveineux
LP	libération prolongée
MAP	menace d'accouchement prématuré
MgSO <sub>4</sub>	sulfate de magnésium
MIU	mort in utero
NNT	nombre de patientes à traiter pour observer l'effet considéré chez une patiente
NS	non significatif
OAP	œdème aigu du poumon
PAS	pression artérielle systolique
PAD	pression artérielle diastolique
PO	per os

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3272228>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3272228>

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