



Comité de Rédaction: Service de Pharmacologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire, Faculté de Médecine, 37, allées Jules Guesde, 31073 Toulouse Cédex
Centre de Pharmacovigilance et d'Informations sur le Médicament. Tel: 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique).
E-Mail: pharmvig@cict.fr

Centre de Pharmacodépendance. Tel: 05 62 26 06 90
E-Mail: pharmdep@cict.fr

Fax: 05 61 25 51 16

BIP, 1998, 4, novembre, 7-10

L'évaluation pharmacologique moderne réelle des médicaments s'avère difficile, longue et riche en difficultés méthodologiques. Il faut en effet inclure désormais à côté des notions classiques d'efficacité (pharmacologie) celle d'"effectivité" (pharmacoépidémiologie avec effets sur la morbi-mortalité) et aussi d'"efficacité" (pharmacoéconomie avec prise en compte du coût-bénéfice).

Nous avons choisi dans ce numéro spécial d'illustrer l'approche du rapport bénéfice/risque du médicament par la classe des anticalciques. Le texte présenté ici est la traduction du Bulletin Gros publié par l'Institut Catalan de Pharmacologie de l'Université de Barcelone (mai-juin, 1998, 11, 9-16). Nous remercions vivement le Professeur Joan-Ramon Laporte qui nous a autorisé à publier ces écrits.

Pr. Jean Louis Montastruc et Dr. Haleh Bagheri

A propos des bloquants des canaux calciques : actualités sur leur (in)efficacité et sur leur (in)sécurité

En Espagne, entre 1985 et 1995, la consommation des antihypertenseurs s'est multipliée par trois. La consommation de bloquants des canaux calciques passa de 3,8 à 25,8 DDD/1000 habitants et par jour (soit de 11 % parmi tous les antihypertenseurs à 35 %) ce qui correspond à 35 % du coût du traitement pharmacologique de l'hypertension artérielle (1).

Ces BCCa ont donné lieu récemment à controverse. Dans de précédents numéros, nous avons commenté leur relation avec une augmentation du risque de cardiopathie ischémique (2) et l'utilisation controversée de la nifédipine dans le traitement de l'urgence ou de la pseudo-urgence hypertensive (3). Dans ce numéro, nous décrirons les nouvelles études et rappellerons les recommandations de base dans le traitement de l'hypertension.

Actions pharmacologiques des bloquants des canaux calciques (BCCa)

Malgré l'absence de preuves concernant leur effet sur le pronostic cardio-vasculaire, les BCCa ont été utilisés largement dans le traitement de l'hypertension. Leur action cardio-vasculaire primaire principale est la vaso-dilatation artérielle, au même degré pour tous les produits de cette classe (4). Cet effet pharmacodynamique détermine une réduction de la pression artérielle et une augmentation du débit coronaire.

La chute de la pression artérielle déclenche un réflexe sympathique qui, lui-même, donne lieu à une tachycardie avec effet inotrope positif plus marqué avec les dihydropyridines d'action brève (comme la nifédipine en formulation conventionnelle) qu'avec leurs homologues d'action plus longue (comme l'amlopidine, l'isradipine, la nisoldipine ou la nitrendipine). Le vérapamil et le diltiazem exercent un fort effet inotrope et bathmotrope négatif expliquant l'absence de tachycardie.

Les BCCa dans la cardiopathie ischémique

Les résultats d'essais cliniques successifs ont révélé la possible imputabilité aux BCCa d'une augmentation de la mortalité dans cette indication.

Diverses méta-analyses concernant l'effet des BCCa dans la prévention secondaire de la cardiopathie ischémique démontrent que ces médicaments se trouvent associés à une

augmentation non significative de la mortalité (5, 6). Pour la nifédipine, cet effet adverse se trouve en relation avec la dose (7). Bien que ces méta-analyses aient été critiquées surtout parce que les populations incluses dans chaque essai clinique étaient hétérogènes, il est certain que les résultats disponibles indiquent, de manière consistante que, si la nifédipine possède quelque effet sur le pronostic des patients avec cardiopathie ischémique, cet effet est un préjudice. Chez ces malades, le vérapamil et le diltiazem diminuent l'incidence des ré-infarctus vrais sur la mortalité (6).

Une étude sur la pratique de la prévention secondaire de l'infarctus aigu du myocarde chez des patients d'âge avancé a mis en exergue les dommages qu'occasionne la non-prescription du médicament adapté à chaque situation (8). On prescrivait un bêta-bloquant à 21 % seulement des patients porteurs d'antécédents d'infarctus et sans contre-indications à ces médicaments. La probabilité de recevoir une prescription de BCCa atteignait le triple. Parmi les patients qui recevaient un BCCa la mortalité fut le double (1,4 à 2,7 fois plus) de la mortalité observée parmi les patients sous bêta-bloquant.

Efficacité des BCCa

Un numéro précédent de ce Bulletin commentait les risques possibles des BCCa et concluait que "pendant qu'on attend les résultats des essais cliniques actuellement en cours, qui vraisemblablement donneront de nouvelles informations sur la sécurité, à long terme, de ces produits il faut continuer à considérer les diurétiques et les bêta-bloquants adrénergiques comme les antihypertenseurs de première ligne" (2). Depuis lors, on a porté à notre connaissance les résultats de huit grands essais cliniques dans diverses pathologies cardio-vasculaires, dont les résultats sont commentés ci-dessous.

L'essai TIBET (Total Ischemie Burden European Trial) publié en 1996 compara l'aténolol, la nifédipine et leur association chez 682 patients atteints d'angor chronique stable depuis deux ans en moyenne. Dans le groupe traité par la nifédipine on enregistra un taux de retraits pour effets indésirables de 40 % contre 27 % pour l'aténolol ($p = 0,001$).

L'essai STONE (Shangai Trial of Nifedipine in the Elderly) avait été annoncé (10) dans un éditorial agressif (11) comme une démonstration sans équivoque des avantages thérapeutiques de la nifédipine "à lente libération" dans l'hypertension. Cette nifédipine "à action prolongée" de la République Populaire de Chine, de profil pharmacocinétique inconnu, fut comparée au placebo. En réalité, "STONE" n'était pas exactement un essai clinique puisque Stone ne comportait pas d'"assignation aléatoire", tandis que son propre protocole contrevenait au principe de symétrie qui doit régir tout essai clinique. En outre, l'éthique de l'essai Stone "reste douteuse"; le groupe traité par la nifédipine devait atteindre une pression artérielle diastolique (PAD < 90 mmHg) et une pression artérielle systolique (PA) de 140 à 159 mmHg). Au contraire, le groupe non traité (sous placebo) recevait seulement captopril ou thiazidique si la PAD était > 110 mmHg ou bien si la PAS était > 200 mmHg.

L'essai clinique MIDAS (Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study) (12) avait pour objectif initial la comparaison de l'effet de l'isradipine ($t_{1/2} = 8$ h) [2,5-5 mg] à celui de l'hydrochlorothiazide à doses faibles (12,5-25 mg) sur la progression de l'artériosclérose chez 883 patients

hypertendus. Bien que ce ne fut pas la principale variable, on observa, après une période de 3 ans, une plus forte incidence d'accidents cardio-vasculaires graves, non significative ($p = 0,07$) (Infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque congestive, angor ou mort subite) avec l'isradipine (5,6 %) qu'avec les thiazidiques (3,2 %), avec également une plus forte incidence d'accidents sans gravité (crise ischémique transitoire, dysrythmie, nécessité de prothèse valvulaire aortique et de court circuit fémoropoplité) chez les sujets traités par l'isradipine (9 % contre 5,2 %, $p = 0,02$).

L'essai PRAISE (13) avait été annoncé (11), comme la démonstration de l'effet bénéfique de l'amlodipine (t 1/2 = 30-50 h) sur la mortalité des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (ICC). La principale variable fut la somme de la mortalité totale plus les hospitalisations pour maladie cardio-vasculaire ; on n'enregistra pas de différences significative dans leurs incidences. Toutefois, une analyse de sous-groupes indiqua que parmi les patients avec ICC pour des causes distinctes de la cardiopathie ischémique, la mortalité fut de 13 % dans le groupe de référence et de 10 % parmi ceux qui recevaient l'amlodipine ($p = 0,04$). L'attention se portait sur le fait que le résumé de l'article annonçait que l'amlodipine donnait lieu à une réduction de 9 %, non significative statistiquement, de la variable principale de même que l'effet du sous-groupe étudié (ce que les auteurs eux-mêmes considéraient d'interprétation difficile). Ce que ne disait pas le résumé c'était que l'ICC s'aggravait de 40 % chez les traités par l'amlodipine contre 32 % chez les sujets soumis au placebo, et que l'incidence de l'œdème pulmonaire était de 15 contre 10 % ($p = 0,01$), l'incidence de l'œdème périphérique de 27 % contre 18 % respectivement ($p < 0,05$).

L'essai HANE (14) compara l'hydrochlorothiazide (12,5 mg), l'aténolol (25 mg), la nitrendipine (t 1/2 = 12-24 h) (10 mg) et l'énalapril (5 mg), chez 868 patients avec une PAD de 95 à 120 mmHg, et en augmentant les doses selon les nécessités. Il s'agissait de comparer l'effet hypotenseur et les effets indésirables de ces 4 médicaments. Après 8 semaines et au bout d'un an, le taux de réponses le plus bas fut celui de la nitrendipine (44 %). Les taux de retraits pour effets indésirables furent de 4,2 % pour l'hydrochlorothiazide, de 5,1 % pour l'aténolol, de 5,4 % pour l'énalapril et de 12,8 % pour la nitrendipine ($p < 0,001$).

Un autre essai attendu, appelé Syst-Eur (15) inclut 4.695 patients de plus de 60 ans avec hypertension systolique isolée (160 à 219 mmHg) qui reçurent la nitrendipine (10 à 40 mg/jour avec adjonction possible de 5 à 20 mg d'énalapril et ensuite de 12,5 à 25 mg d'hydrochlorothiazide) ou bien un placebo. Les patients initialement traités par le placebo recevaient le placebo d'énalapril s'ils ne répondaient pas, et en plus le placebo d'hydrochlorothiazide s'ils ne répondaient pas aux deux placebos initiaux. On enregistra des réductions significatives du nombre des ictus (42 %) des accidents cardio-vasculaires (31 %) mais pas du nombre des cardiopathies ischémiques et d'une autre variable. D'autre part, étant donné qu'entre 20 et 25 % des patients du groupe nitrendipine furent également traités par l'énalapril parce que la réponse était insuffisante, comme ce fut démontré dans l'essai HANE, et que jusqu'à 17 % recevaient en plus hydrochlorothiazide, il est difficile d'attribuer un effet exclusivement à la nitrendipine. L'essai Syst-Eur débuta en 1989 et on y inclut de nouveaux patients jusqu'à 1997. Étant donné que, six ans auparavant, on avait démontré le bénéfice du traitement de l'hypertension systolique isolée et que l'essai Syst-Eur incluait un groupe traité par le placebo, il faut s'interroger sur les valeurs éthiques actuellement "acceptées" en investigation médicale et concrètement se demander pourquoi on n'a pas cherché à protéger les patients placebo après la suspension de l'essai jusqu'en 1997.

L'essai FACET (Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial) (16) a comparé fosinopril et amlodipine chez des patients hypertendus diabétiques de type II avec une surveillance de 3,5 ans. La variable principale était l'évolution du cholestérol, mais on enregistrait aussi comme variable secondaire un assemblage de la somme des ictus, des infarctus du myocarde ou d'hospitalisation pour angor. On enregistra 14 accidents parmi les 189 patients traités par IEC, contre 27 parmi les 191 traités par BCCa ($p = 0,03$).

L'essai ABCDC (Appropriate Blood Pressure Cardio in Diabetes) (17) rechercha si la réduction de la pression artérielle chez les malades diabétiques modifiait l'incidence et la progression de complications au diabète. Furent inclus deux groupes de malades, les uns hypertendus (PAD > 90 mmHg) et les autres non affectés séparément et en double aveugle à deux modalités de traitement : nisoldipine (t 1/2 = 7-12 h) (10-60 mg/jour) ou bien énalapril (5-40 mg/jour), plus un traitement progressif par mitoprolol et hydrochlorothiazide selon les besoins. Avant l'achèvement prévu, l'essai dut être suspendu en raison d'une incidence d'infarctus du myocarde sept fois plus forte dans le groupe traité par la nisoldipine.

Ainsi, on peut conclure que jusqu'à l'heure, on n'a pas démontré encore l'efficacité des BCCa pour améliorer le pronostic chez des patients porteurs de diverses pathologies cardio-vasculaires. De plus, les essais récents suggèrent que les dihydropyridines et notamment avec une demi-vie longue, ne confèrent pas une protection significative par comparaison avec les autres groupes pharmacologiques.

BCCa et augmentation de la mortalité

Comme un précédent numéro du Bulletin le commentait, une étude de cohorte publiée en 1995 (18) démontrait une augmentation de la mortalité de l'ordre de 1,7 fois chez les patients traités par la nifédipine, par comparaison avec les patients traités par les bêta-bloquants adrénergiques. On ne nota pas une augmentation de la mortalité parmi les patients traités par vérapamil, diltiazem ou IEC. Les doses les plus élevées de nifédipine se trouvaient associées à une plus grande mortalité.

Dans une autre étude de cohortes d'une durée de 3,2 ans, on enregistra une mortalité de 8,5 % parmi les traités et de 7,2% parmi les non traités. Cette différence ne fut pas statistiquement significative probablement par manque de puissance statistique (19). Dans une autre étude de cas et témoins, on observa que par comparaison avec les patients traités par les bêta-bloquants adrénergiques, seulement les sujets traités par les BCCa d'action brève présentèrent une morbi-mortalité cardio-vasculaire 3,9 fois supérieure (1,2-13,1).

L'analyse dut se limiter à 6 mois de durée, de sorte qu'on ne put conclure que les BCCa d'action prolongée n'étaient pas associés à une augmentation du risque cardio-vasculaire si on les prenait pendant longtemps. Une étude récente réalisée sur plus de 14.000 (20) femmes hypertendues a montré que l'usage de BCCa s'associe à une augmentation de 65 % du risque d'infarctus aigu du myocarde et de la mortalité globale (21).

BCCa et augmentation du risque de cardiopathie ischémique

Une excellente étude de cas et témoins montra que chez les patients hypertendus traités par les BCCa, le risque d'infarctus aigu du myocarde est 1,6 fois (1,1 à 2,3) plus fort que parmi les sujets traités par bêta-bloquants adrénergiques ou par les diurétiques. Ce risque augmente avec la dose (22). Une seconde étude réalisée au Royaume-Uni, n'a pas vérifié une telle association, mais au prix d'un biais possible dans la sélection des témoins (23).

BCCa et risque d'hémorragie gastro-intestinale (HGI)

Une étude de cohortes sur cette question a indiqué que le BCCa (sauf la nifédipine dans ce cas) se trouvent associés à un accroissement du risque d'HGI de 1,9 fois (de 1,2 à 2,8) (24). Pour le vérapamil, le risque est de 2,4 (1,3-4,4) et pour le diltiazem de 2,2 (1,2-3,8). Une autre étude de cohortes chez des patients avancés en âge avec fracture du col du fémur mit en relief le fait que les besoins transfusionnels sont 6 fois plus grands chez les utilisateurs de BCCa (25). Précédemment, dans un essai clinique qui comparait la nimodipine au placebo en chirurgie cardiaque, on avait enregistré une incidence plus forte d'hémorragies graves (26) et également une mortalité plus élevée (27) parmi les sujets traités par la nimodipine. Mais là ne furent pas les seuls problèmes de sécurité décelés au cours des essais cliniques en terme d'augmentation de la mortalité (28). On a suggéré que les BCCa exercent un effet anti-agrégant plaquettaire et antispasmodique qui explique le risque hémorragique.

BCCa et risque de cancer

Jusqu'à l'heure, six études publiées concernent cette question (29-34). Dans la première, de cohortes chez des patients âgés de 70 ans, on observa que par comparaison avec les utilisateurs de bloquants bêta-adrénergiques, les patients sous BCCa présentaient un risque de cancer deux fois plus élevé (1,2 à 2,5) (29). Le risque fut statistiquement significatif pour le vérapamil (2,5 fois), pour nifédipine (2,3 fois) mais non pour le diltiazem.

La seconde étude, également de cohortes, chez des vieillards de 70 ans, sur un plus grand nombre de patients (6.052) et en partie avec la même population et durant la même période que la précédente révéla une augmentation du risque de cancer associé à l'utilisation d'un quelconque BCCa de 1,7 fois (1,3 à 2,3) significatif pour le vérapamil (2,5 fois) pour la nifédipine (1,7 fois) mais non pour le diltiazem (30). L'ajustement selon la pratique de fumer montra que les résultats n'étaient pas modifiés par le fait que les sujets étaient fumeurs, non fumeurs ou ex fumeurs (31).

La troisième étude, réalisée chez des utilisateurs de BCCa, IEC, et bloquants bêta-adrénergiques en Grande-Bretagne, révéla un risque relatif combiné de 1,27 à la limite de la significativité statistique (de 0,98 à 1,63) (31). L'accroissement du risque fut statistiquement significatif pour le vérapamil et le diltiazem mais pas pour la nifédipine. Etant donné que l'on observa une relation entre l'ampleur du risque et la durée de l'utilisation, les auteurs conclurent qu'ils ne croyaient pas à la causalité de l'association et qu'il serait préférable de ne pas conclure bien que la tendance de l'essai coïncidât avec celle des études précédentes.

La quatrième étude examina le risque de cancer du sein parmi une cohorte de 3.198 femmes âgées de 65 ans (32). Parmi les utilisatrices de BCCa, l'incidence fut 2,6 fois plus forte que parmi les non utilisatrices. Le risque augmentait jusqu'à 4,4 fois parmi celles qui avaient commencé le traitement par des fortes doses, 4,5 parmi celles qui recevaient aussi des oestrogènes et 8,5 parmi les femmes traitées par oestrogènes et BCCa conventionnels à libération immédiate.

La cinquième étude de cas et témoins compta plus de 9.500 patients et presque 6.500 témoins (33). Les patients avaient moins de 70 ans. On n'observa pas d'augmentation du risque associé à tel groupe d'antihypertenseurs, pas d'augmentation du risque de tel type de cancer, à l'exception du cancer du rein pour lequel on connaît bien l'existence d'un risque élevé parmi les patients hypertendus. Cette disparité par comparaison avec les autres études pourrait être due à des différences de populations (plus jeunes par exemple), aux critères de sélection des témoins et à tout autre type de biais dans l'une ou l'autre de ces études ou même dans toutes.

La sixième étude (34) suivit 11.575 patients durant et après un essai clinique sur le bézafibrate. On déterminait la catégorie d'"utilisateurs" ou de non "utilisateurs" de BCCa seulement au début, et on ne changeait durant une période de plus de 5 ans. Ce fait limita sérieusement la validité de l'étude. Il faut aussi constater que d'autres études ne suggèrent pas une augmentation du risque. De même, l'analyse conjointe des essais cliniques (STONE (10), MIDAS (12), PRAISE (13) et SYST-EUR (15) dans lesquels la durée du traitement fut de 6 à 48 mois n'évoquent aucun accroissement du risque (36).

S'il est réel, ce nouvel effet indésirable, le cancer, a été attribué à une inhibition de l'apoptose, une forme de suicide cellulaire ou de mort cellulaire programmée donnant lieu à une perte cellulaire non nécrotique. L'apoptose peut être provoquée par de nombreux facteurs parmi lesquels un accroissement de la concentration cytosolique de calcium. Le blocage de l'entrée de calcium peut inhiber l'apoptose freinant ainsi un mécanisme naturel de défense de l'organisme contre le développement de cellules cancéreuses. Cette inhibition agirait comme un promoteur de tumeurs.

BCCa, dépression et suicide

Une étude écologique effective dans 152 communes de Suède trouva une forte corrélation entre le taux de mortalité par suicide et la prévalence de l'utilisation des BCCa. Cette corrélation était plus évidente que la corrélation existant avec la prévalence de l'utilisation d'autres médicaments cardio-vasculaires (37). Au cours d'une étude ultérieure de cohortes sur 20.000 habitants de l'une de ces municipalités, on observa que les utilisations de BCCa présentaient un taux de suicides 5 fois plus élevé que le taux de suicide attaché à d'autres médicaments d'action cardio-vasculaire.

Tous ces résultats s'accordent avec des informations préalables de dépression associée au diltiazem (38), nifédipine (39), vérapamil (40) et aussi les données de deux études antérieures (41, 42) dans lesquelles on avait observé que l'incidence de la forte dépression était 1,4 à 2,2 fois plus forte parmi les nouveaux utilisateurs de BCCa que parmi les utilisateurs d'autres antihypertenseurs (41). Ailleurs, l'usage des antidépresseurs s'associait à une exposition précédente aux IECA ou aux BCCa (42). Etant donné que durant les dernières années on a pensé que les bêta-bloquants adrénergiques pouvaient entraîner des états dépressifs, il est possible que les patients déprimés avaient tendance à recevoir des médicaments alternatives, de sorte que dans ces études on ne peut écarter un possible biais d'indication. De plus, le risque de dépression [et de parkinsonisme] attaché aux BCCa fut mis en relief voici quelques années avec cinnarizine et la flunarizine deux BCCa utilisés dans des indications non cardio-vasculaires (43, 44).

Identification de sous-groupes à risque: les diabétiques

Dans les essais FACET (15) et ABCD (17) qui inclurent seulement des patients diabétiques, on enregistra une plus forte incidence d'infarctus du myocarde et de diverses autres complications cardio-vasculaires dans le groupe traité par une dihydropyridine à demi-vie longue en comparaison avec un IECA.

Récemment, une réanalyse de l'essai MIDAS (12) a montré que l'augmentation du risque cardio-vasculaire associée à l'isradipine (par comparaison avec l'hydrochlorothiazide) se limite en grande partie aux malades atteints de troubles du métabolisme glucidique (45).

D'autre part, une réanalyse des études de cohortes citées plus haut qui enregistraient un accroissement de la mortalité (18), des cancers (21, 30), d'hémorragie gastro-intestinale (24) et d'hémorragie chirurgicale per et péri-opératoire (25) chez les hypertendus d'âge avancé traités par BCCa, a mis en relief que l'accroissement de la mortalité et du risque de cancer se limite aux patients diabétiques de telle sorte que

les hypertendus diabétiques traités par les BCCa présentent une probabilité 3,3 fois plus forte (1,4 à 7,6) de mourir et que les sujets traités par un quelconque BCCa portent un risque 3 à 4 fois plus grand de développer un cancer dans les 5 ans, par comparaison avec les patients traités par les bêta-bloquants adrénergiques, sans que l'on note de telles différences parmi les non diabétiques (46). Le risque hémorragique est également plus élevé chez les diabétiques, mais les résultats disponibles ne permettent pas d'affirmer que ce risque accru ne concerne que ces malades (46). De façon analogue, une deuxième analyse d'une autre étude de cohortes citée précédemment (20) a révélé que l'augmentation du risque cardio-vasculaire des patients traités par les BCCa se concentre sur les diabétiques de telle sorte que si les diabétiques reçoivent un BCCa, ils encourent un risque presque 7 fois plus grand (de 1,5 à 32 fois) chez les sujets traités par BCCa comparés aux malades traités par les bêta-bloquants adrénergiques.

Ces données sont inattendues : les BCCa étaient recommandés dans le traitement de l'hypertension artérielle des diabétiques, comme alternative aux diurétiques thiazidiques (par suite du risque d'hyperglycémie) et aux bloquants bêta-adrénergiques (par suite du risque de suppression de symptômes d'hypoglycémie). Il n'y a pas d'explication claire de cet effet fâcheux des BCCa chez les diabétiques. On a décrit chez eux des changements de la composition des membranes cellulaires qui pourraient favoriser la fixation de médicaments lipophiles comme les BCCa de sorte que leur effet pharmacologique deviendrait exagéré (46).

A l'opposé de ces résultats, une analyse de sous-groupes de l'essai SHEP sur le traitement de l'hypertension systolique isolée chez les patients d'âge avancé (49) a montré que la réduction absolue du risque obtenu avec le clortalidone à doses faibles est le double chez les diabétiques comparés aux non diabétiques (50). Ces résultats favorables doivent contribuer à nous convaincre que les diurétiques thiazidiques et la clortalidone à doses faibles ne sont pas généralement contre-indiqués chez les diabétiques ; ainsi le risque d'hyperglycémie associé à ces médicaments a été notifié avec des doses beaucoup plus élevées que les doses actuellement recommandées.

Conflits d'intérêts

Un travail récent (51) éclaire l'apparente disparité entre l'information scientifique et le marché pharmaceutique. Les auteurs analysent les articles en anglais publiés en 1995 et 1996 sur la controverse liée aux BCCa et interrogent les auteurs sur leurs relations financières avec les fabricants de BCCa ou d'autres produits "concurrents". 96 % de ceux qui appuyaient les BCCa, 60 % des "neutres" et 37 % des "critiques" avaient reçu des aides des fabricants de BCCa ($p < 0,001$). La majorité des auteurs (63 %) entretenaient des relations financières avec un fabricant de BCCa ou d'un produit concurrent.

Il n'est que trop évident que les signataires d'articles originaux et d'opinion, on bien à titre personnel ou comme représentant de sociétés scientifiques ou également en "conférences de consensus" (qui sont le plus souvent promotionnées et payées par les propres laboratoires pharmaceutiques) agissent également comme "leaders d'opinion" qui contribuent à "populariser" les nouveaux médicaments parmi les prescripteurs. A la lumière de ces résultats et de ces considérations, il conviendrait que lorsqu'une revue publie des articles d'opinion sur des médicaments, elle oblige les auteurs à dévoiler leurs relations avec les fabricants de ces produits (52-54).

Conclusions

De nombreux médicaments exercent un effet antihypertenseur, mais jusqu'à l'heure seuls les diurétiques thiazidiques et les bêta-bloquants adrénergiques ont démontré leur effet préventif de la cardiopathie ischémique,

de l'ictus et de la mortalité au cours des essais cliniques. Chez les malades hypertendus et angineux, les médicaments de première ligne sont les bêta-bloquants adrénergiques, mais si les symptômes persistent, on peut ajouter des dérivés nitrés.

Les nombreuses études publiées durant les trois dernières années sur l'efficacité et la sécurité des BCCa suggèrent que ces produits doivent être contre-indiqués chez les diabétiques et chez les malades avec antécédents de cardiopathie ischémique.

De plus, les doutes sérieux sur l'efficacité et la sécurité des BCCa ne justifient plus leur utilisation dans la majorité des pathologies cardio-vasculaires. Il faut donc identifier les situations dans lesquelles une dihydropyridine se trouve indiquée et selon sa demi-vie biologique longue ou courte. Le succès commercial des BCCa relève d'une mode injustifiée, non fondée, qui rappelle des situations plus ou moins dépassées en Espagne et dans d'autres pays, comme l'usage à profusion du chloramphénicol dans les années 60, des corticoïdes dans les années 70, ou des dénommés vasodilatateurs cérébraux dans les années 80. Les malades traités par les BCCa pourraient bénéficier de la prescription de mesures alternatives :

- pharmacologiques : traitement de l'insuffisance cardiaque congestive avec IEC ; prophylaxie secondaire par l'acide acétylsalicylique ; traitement initial de l'hypertension par les diurétiques et/ou les bêta-bloquants adrénergiques (et autres)

- non pharmacologiques : abandon du tabac, réduction de l'ingestion de sel, marche à pied, au minimum trois heures par semaine.

Résumé des nouvelles données sur la sécurité des bloquants des canaux calciques (BCCa)

Diverses méta-analyses d'essais cliniques et études d'observations ont enregistré un accroissement de la mortalité chez les patients traités par BCCa d'action brève, surtout avec la nifédipine par comparaison avec les patients traités par les bloquants bêta-adrénergiques.

Une étude cas-témoins a montré une augmentation du risque de cardiopathie ischémique chez les patients hypertendus traités par les BCCa par comparaison avec les patients traités par les bêta-bloquants adrénergiques ou par les diurétiques.

Dans quelques études de cohortes, on a observé que les BCCa, à l'exception possible de la nifédipine, se trouvent associés à un accroissement du risque d'hémorragie gastro-intestinale.

Dans diverses études de cohortes de patients d'âge avancé, on a observé que le traitement avec quelques BCCa, comme le vérapamil et la nifédipine se trouve associé à un accroissement du risque de cancer. Nonobstant, dans une étude cas-témoins chez des malades plus jeunes et dans d'autres études de cohortes ou d'essais cliniques, on n'a pas trouvé cette association.

Quelques études épidémiologiques suggèrent que les utilisateurs de BCCa présentent une plus grande incidence de dépression et de suicide que les sujets traités par d'autres antihypertenseurs.

Les données des essais et de la réanalyse des études de cohortes ont démontré que l'accroissement de la mortalité, du risque de cancer et du risque cardio-vasculaire se concentre sur les patients diabétiques de manière que les BCCa devraient être contre-indiqués chez ces patients.

Traduction française effectuée par le Pr. Paul Montastruc.

Nous tenons à la disposition des lecteurs la bibliographie complète.

Nous vous rappelons l'obligation légale de signalement de tout effet indésirable grave (entraînant un décès, une hospitalisation, une mise en jeu du pronostic vital ou des séquelles) ou inattendu (non signalé dans les Résumés des Caractéristiques du Produit dans le Vidal) par tout professionnel de santé (médecin, chirurgien, dentiste, pharmacien, sage-femme) au Centre Régional de Pharmaco-Vigilance. Sur coordonnées au 04 77 44 00 00 de votre feuille.