



CARO Lille 2011

contrôle de l'hypertension de la prééclampsie

étude multicentrique comparative randomisée contrôlée

urapidil vs. **nicardipine**

D. Provost³, M. Krauss-Grignard¹, V. Garcia², V. Kemmel², E. Samain¹, P. Diemunsch²

1 Hôpital Saint-Jacques, Besançon 2 Hôpitaux Universitaires de Strasbourg 3 CHU de Rouen

rationnel

- Le contrôle de la pression artérielle systémique est essentiel afin de prévenir les complications neurologiques et cardiaques maternelles de la prééclampsie (PE)
- L'hypertension de la PE est associée à une hyperactivité sympathique
- L'urapidil (U) est antagoniste des adrénorécepteurs α -1 post-synaptiques périphériques et agoniste des récepteurs sérotoninergiques centraux

**étude randomisée contrôlée multicentrique
compare l'urapidil à la nicardipine pour le
contrôle de la PA dans la PE**

Prise en charge multidisciplinaire des formes graves de prééclampsie

Recommandations Formalisées d'Experts SFAR/
CNGOF/SFMP/SFNN 27 janvier 2009

agents iv recommandés

1 **nicardipine : médicament de référence en France**

2 labétalol

3 clonidine

hydralazine : plus recommandée à partir de 2009

urapidil Eupressyl* :

dérivé phenylpiperazinique **demi-vie de 2,7 heures**

propriétés pharmacodynamiques originales:

- **alpha1 bloquant périphérique** :

abaisse les résistances vasculaires périphériques et la PA

- **agoniste sérotoninergique central 5HT_{1A}** :

abaisse le tonus sympathique et prévient la tachycardie réflexe

E. Samain, E. Brocas, J. Marty. Hypertension artérielle périopératoire. Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS, et Sfar. Conférences d'actualisation 2001, p. 325-348.

Poussées hypertensives de l'adulte. afssaps.sante.fr/pdf/5/rbp/htaarg.pdf



urapidil :

- sans dépression directe du myocarde
- pas de bronchospasme
- pas d'élévation de la pression intracrânienne
- augmente le débit sanguin rénal
- *pas tocolytique*
- *pas d'interférences avec le Mg⁺⁺*

recommandé dans les urgences hypertensives hors OAP

méthodes

nicardipine

- 1 μ g/kg/min jusqu'à réduction de 15 % de la PAM
- 0,75 μ g/kg/min en perfusion continue pour maintenir la PAM entre 105 et 125 mmHg avec ajustements de 0,25 μ g/kg/min par paliers de 15 min (2 - 4 mg/h)

urapidil

- Bolus IV de 6,25mg, répétés toutes les 5 min, tant que PAD > 105 mmHg
- Perfusion de 4 mg/h, ajustée par paliers de 2mg/h toutes les 5 minutes
- Maximum 30 mg/h

Objectif principal

- PAM ramenée entre 125 et 105 mmHg en moins de deux heures

Objectifs secondaires

- Tolérance maternelle, foétale et néonatale
- Cinétique antihypertensive
- quantité administrée, nombre d'adaptations posologiques nécessaires

Tolérance

- Episodes d'hypotension (PAM < 100mmHg)
- Effets secondaires (tachycardie, nausées, vomissements, palpitations, bradycardie, sueurs)

urapidil: 5 mg/mL

1 seule concentration

3 présentations

Eupressyl® 25 mg IV

5 ampoules de 5 ml

Urapidil
solution injectable (IV)
voie intraveineuse



Eupressyl® 50 mg IV

5 ampoules de 10 ml

Urapidil
solution injectable (IV)
voie intraveineuse



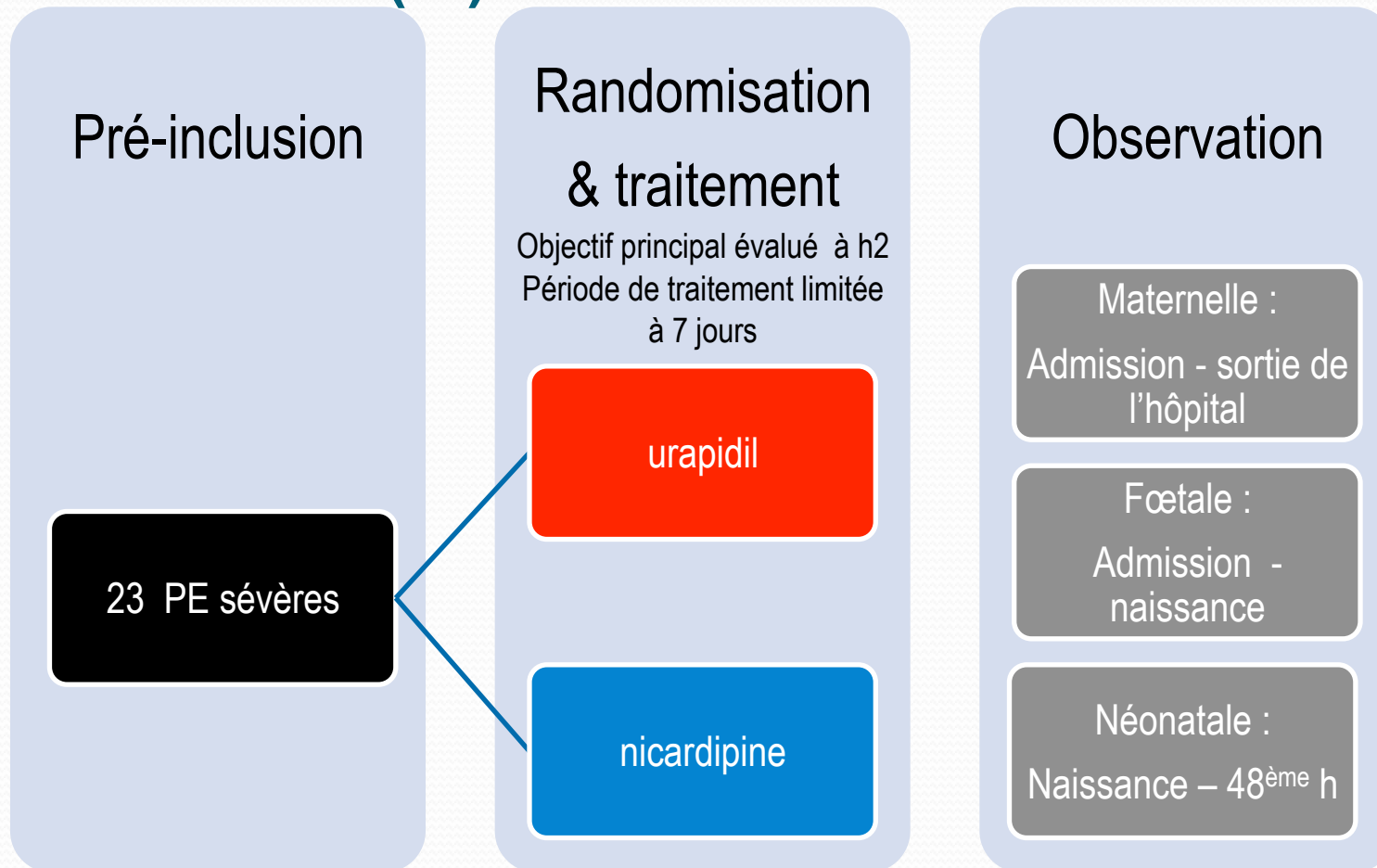
Eupressyl® 100 mg IV

5 ampoules de 20 ml

Urapidil
Solution injectable (IV)
Voie intraveineuse.



méthodes (2)



collectif au 1 mai 2011: n = 29

résultats

n = 23; âge moyen 33 ans dans les 2 groupes

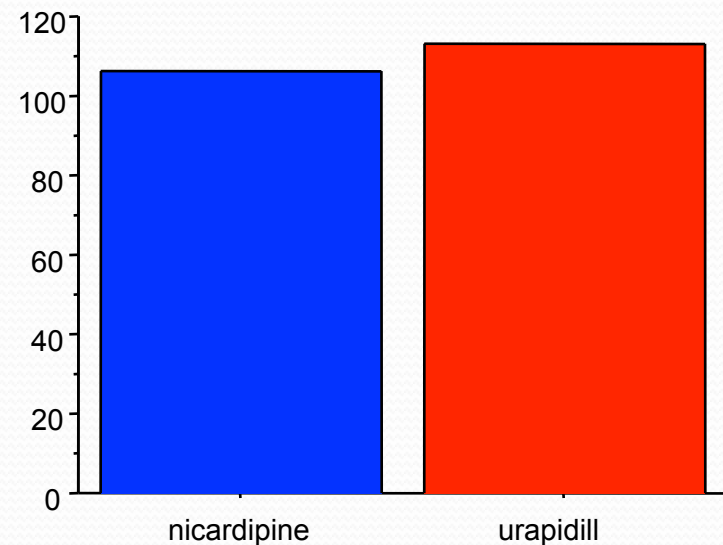
	Nicardipine	Urapidil
Effectif	12	11
IMC (kg/m ²)	26,1 ± 2,6	24,6 ± 3,4
Age gestationnel (SA)	33 [26-41]	36 [26-41]
HELLP Syndrome	2	2
PA systolique (mmHg)	166 ± 11	167 ± 14
PA diastolique (mmHg)	101 ± 9	109 ± 8
Fréquence cardiaque (bpm)	82 ± 16	83 ± 14
Remplissage Vasculaire	58%	45%
Quantité moyenne RV (ml)	550 ± 323	766 ± 497

1 patiente exclue dans le groupe **urapidil** pour non respect du protocole

résultats (2)

- objectif thérapeutique (PAM ramenée entre 125 et 105 mmHg en moins de deux heures): toujours atteint, dans les 2 bras de l'étude en 15 min dans les 2 groupes
- n ajustements de traitement à la 2^{ème} heure (médiane)
1 [0-13] dans le groupe nicardipine
1 [0-10] dans le groupe urapidil
- PAM à la 2^{ème} heure
nicardipine 106,0 ± 10,5 mmHg
urapidil 111,0 ± 11,5 mmHg

=> NS pour l'efficacité anti-hypertensive



résultats (3)

LA PEUR: hoTA et ses conséquences foétales
def: PAM < 100 mmHg ou PA < 140/80 mmHg

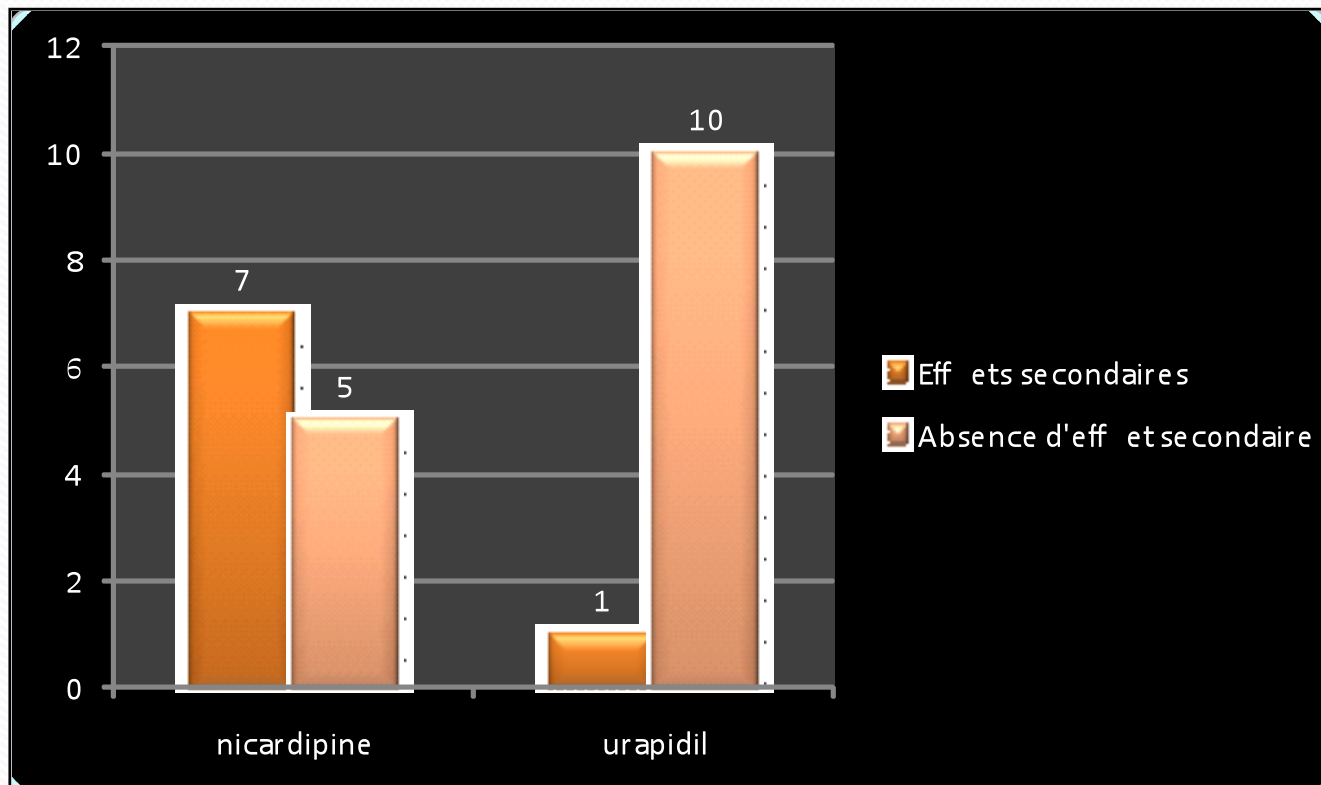
nicardipine
hoTA n=45

urapidil
hoTA n=15

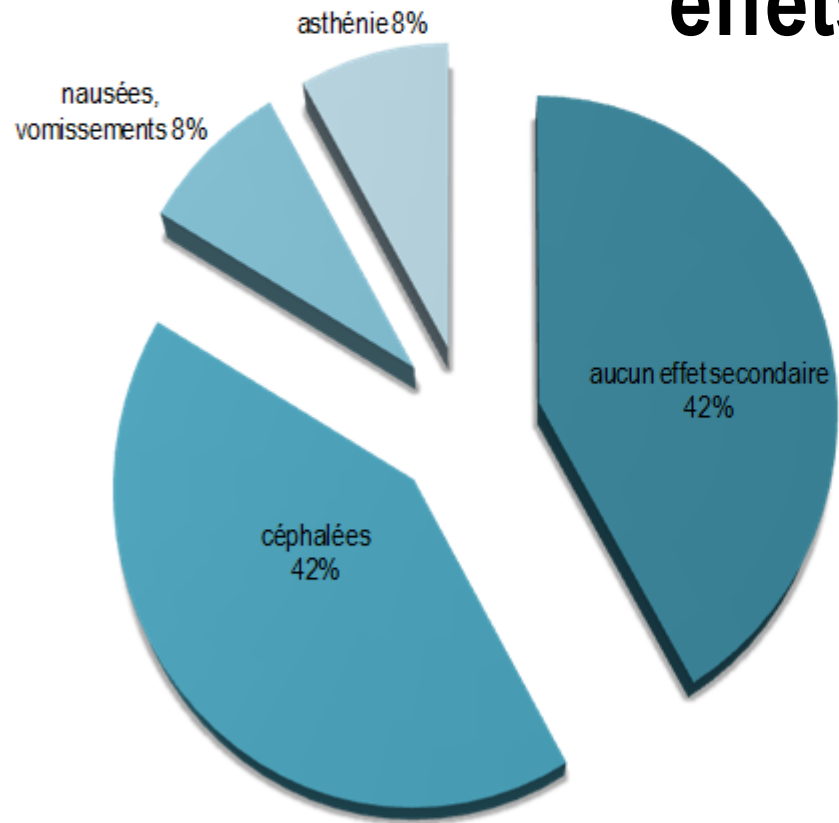
pas d'hoTA sévère, dans aucun des 2 groupes
def : PAM < 80 mmHg ou PA < 100/70 mmHg

résultats (4)

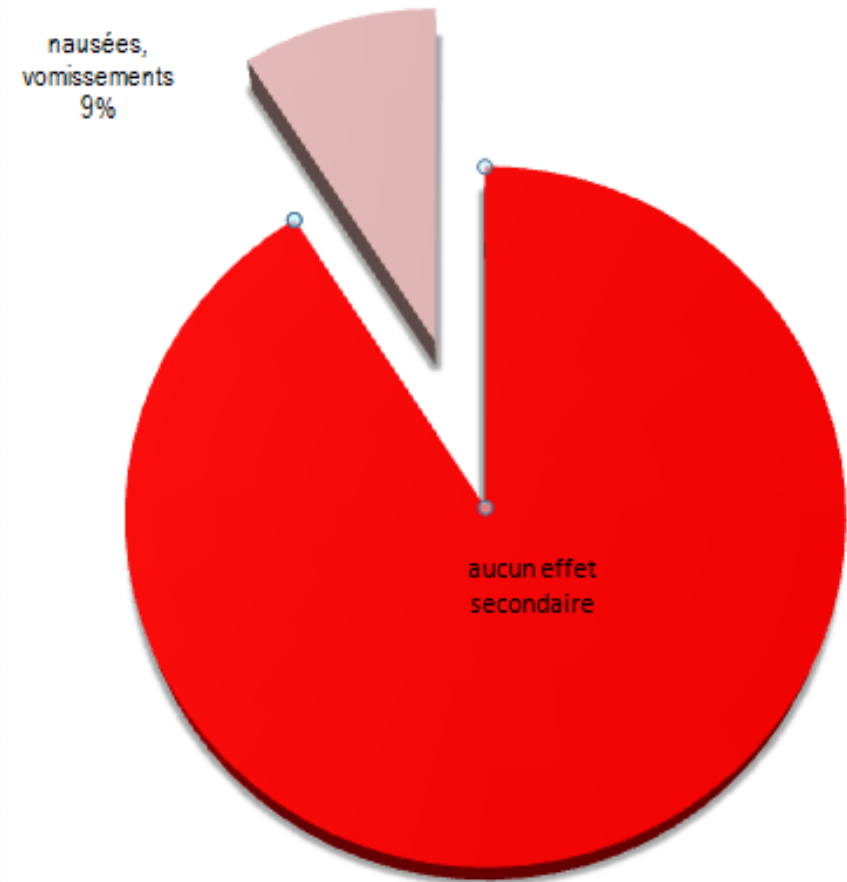
- globalement, davantage **d'effets secondaires attendus** observés dans le groupe nicardipine ($p < 0,01$)



effets secondaires attendus



nicardipine



urapidil



l'urapidil est efficace et bien toléré dans le contrôle de l'hypertension de la PE

G.R. Howarth, A.S., C.Venter, R.C.Pattinson, *A Randomized controlled pilot study comparing urapidil to dihydralazine in the management of severe hypertension in pregnancy.* Hypertens. Pregnancy, 1997.

Wacker J, W.P., Walter-Sack I, Bastert G, *Treatment of hypertension in patients with pre-eclampsia : a prospective parallel-group study comparing dihydralazine with urapidil.* Nephrol Dial Transplant, 1998.

Wacker J, W.B., Volker B, Schauf B, Heilmann L, Bartz C., Hopp H., *Antihypertensive therapy in patients with pre-eclampsia : A prospective randomized multicentre study comparing dihydralazine with urapidil.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2006.

Businco E, M.A., *comparaison entre le labétalol et l'urapidil dans le traitement de l'hypertension artérielle lors d'une éclampsie.* Clin. Eur., 1991.

effets secondaires associés à la nicardipine

- atonie utérine
- œdème aigu du poumon, en particulier en cas d'association aux corticoïdes (maturation pulmonaire)
- irritation veineuse
- céphalées, flushs, nausées et vomissements
- interactions médicamenteuses $MgSO_4$, curares

P.Vaast, Acute pulmonary oedema during nicardipine therapy for premature labour. Report of five cases. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2004

L. Bal, S.T., E.Brocas, M.Adam, M.Van der Louw, A.Tenailon, Pulmonary Edema Induced by Calcium-Channel Blockade

conclusion

- première étude comparant la **nicardipine** à l'**urapidil** pour le contrôle de la PA de la PE
- pas de différence objectivée entre **U** et **N** pour le critère principal : contrôle de la PA
- **urapidil** :
 - adapté au contexte de PE
 - alternative éventuelle à la **nicardipine**
 - profil de tolérance semble plus favorable que celui de la **nicardipine**

passage de l'urapidil dans le lait

données préliminaires

urapidil passe dans le lait maternel 1^{ère} mise en évidence

- 5 patientes sous urapidil (Rouen)
- **urapidil** retrouvé dans **tous** les échantillons de lait.

	Dates de prélèvement	Urapidil administré la journée du prélèvement	Urapidil (ng/ml)	
			Sérum	Lait
Patiente 1	22/02 à 18H45	70 à 80 mg/h		3314
Patiente 2	25/02	30 mg/h	1338	607
	26/02	30 mg/h	1559	752
Patiente 3	5/10 à 10H30 à 11H30 à 21H	20 mg/h		449
	6/10	20 mg/h		558
	7/10	30 mg matin et soir		149
Patiente 4	01/02 à 12H	30 mg matin midi et 60 mg le soir		179
	01/02 à 16H	30 mg matin midi et 60 mg le soir	425	263
	02/02 à 10H	30 mg matin midi et 60 mg le soir		157
	10/02 à 8H15	30 mg matin midi et 60 mg le soir		347
	10/02 à 13H30	30 mg matin midi et 60 mg le soir		189
Patiente 5	11/02 à 18H	30 mg matin, midi et soir		218

passage de l'urapidil dans le lait

données préliminaires

- concentrations dans le lait : **f.(dose maternelle)** (per os et IV)
 - **rapport** des concentrations **lait / sérum** (n= 3) **de l'ordre de** $\frac{1}{2}$ (per os et IV).
 - .est-ce que la dose totale absorbée par l'enfant est de nature à interdire l'allaitement?
 - dose max reçue par le NN (P1) : $3314 \text{ ng/mL} \times 500 \text{ mL} = \mathbf{1.67 \text{ mg/j}}$
 - recommandations posologiques de l'urgence hypertensive chez enfant:
19-48 mg/kg/j
 - biodisponibilité absolue : 72%
- Pour une dose de 1.67 mg/j, l'exposition possible de l'enfant est:
2,50% – 6,25% de la dose thérapeutique par 1Kg.

exposition du NNé : non négligeable

passage de l'urapidil dans le lait

données préliminaires

- exposition du NNé : non négligeable mais
- exposition **non préoccupante**
1 à 2% de dose efficace
- **questions en suspens**
 - PK chez la mère
 - cinétique d'élimination du lait après doses unique/multiples
 - PK chez le NNé

autres propriétés

potentiellement intéressantes

Am J Physiol Heart Circ Physiol 295: H2054–H2060, 2008.
First published September 12, 2008; doi:10.1152/ajpheart.91400.2007.

Increased diastolic time fraction as beneficial adjunct of α_1 -adrenergic receptor blockade after percutaneous coronary intervention

Christina Kolyva,¹ Bart-Jan Verhoeff,² Jos A. E. Spaan,¹ Jan J. Piek,² and Maria Siebes^{1,2}

Departments of ¹Biomedical Engineering & Physics and ²Cardiology, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

alpha1-receptor blockade produced a modest but significant prolongation of DTF at a given heart rate, thereby providing an adjunctive beneficial mechanism for improving subendocardial perfusion

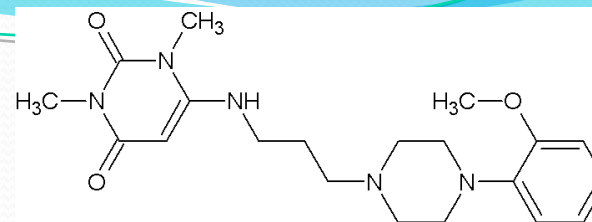
Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2004 Jan;35(1):71-3

Preventive effects of urapidil on hypoxic pulmonary hypertension in rats.

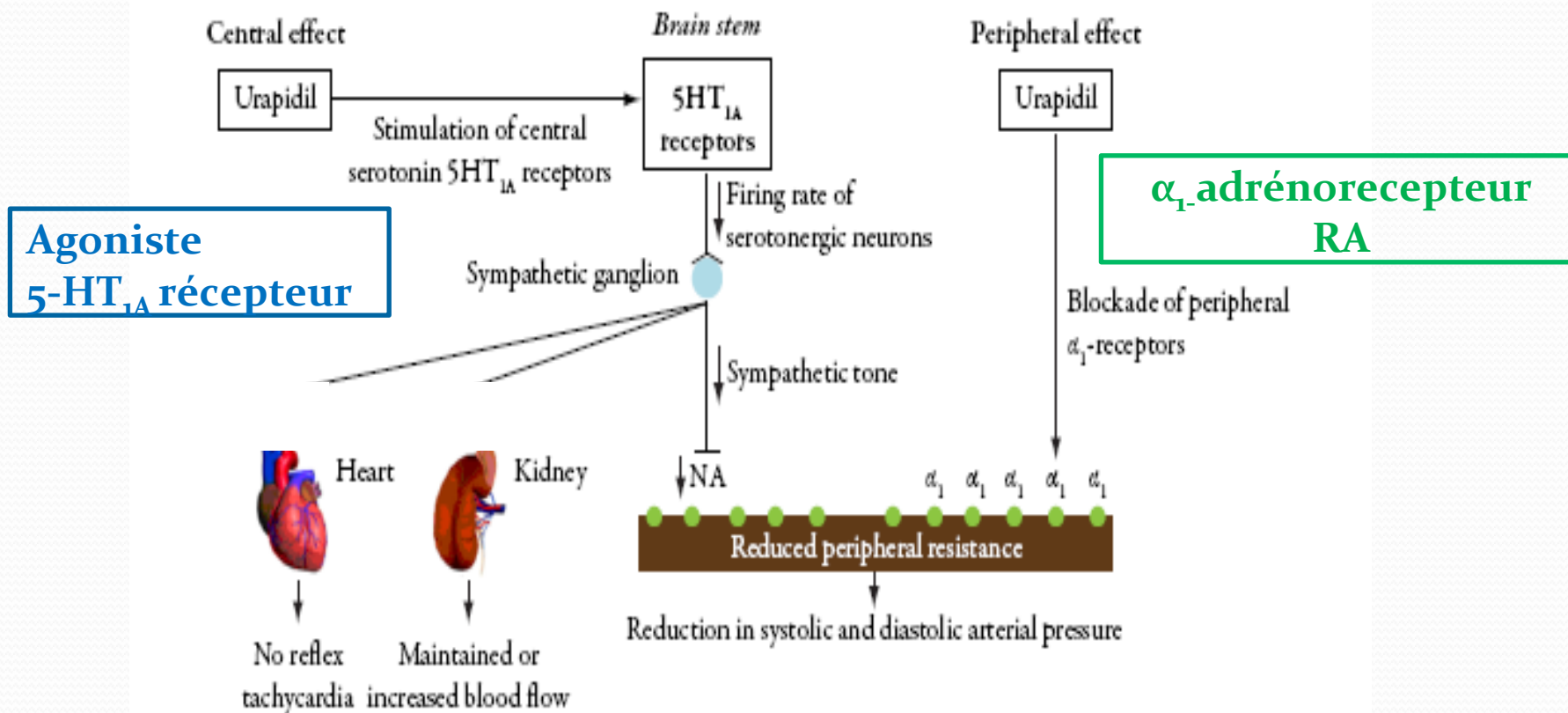
Xia XQ, Cheng DT, Guan J, Chen XJ.

Department of Respiratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China.

URAPIDIL (Eupressyl ®)

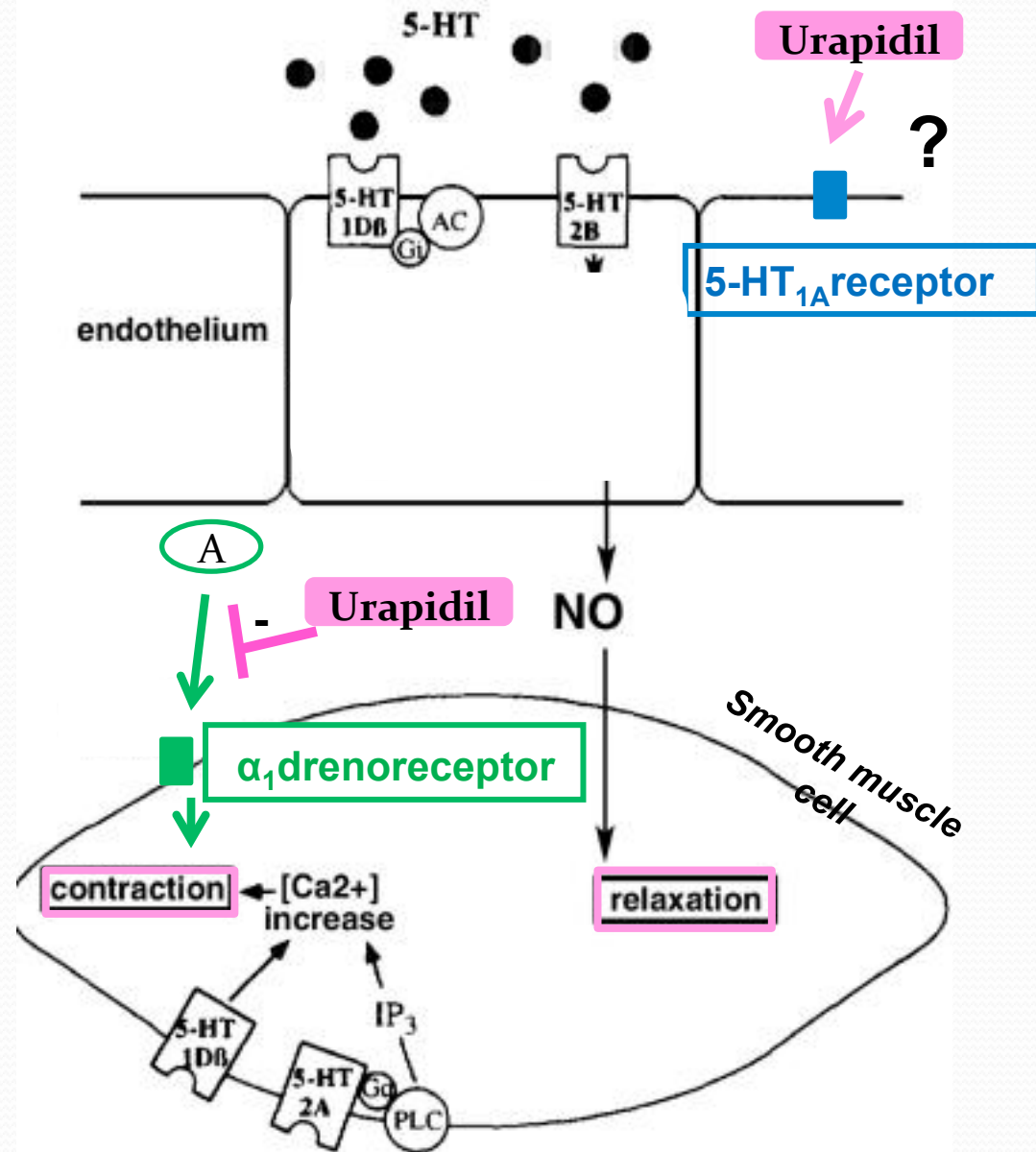


6-[[[3-[4-(2-Methoxyphenyl)-1-piperazinyl]propyl] amino]-1,3-dimethyl-2,4(1*H*,3*H*)-pyrimidinedione

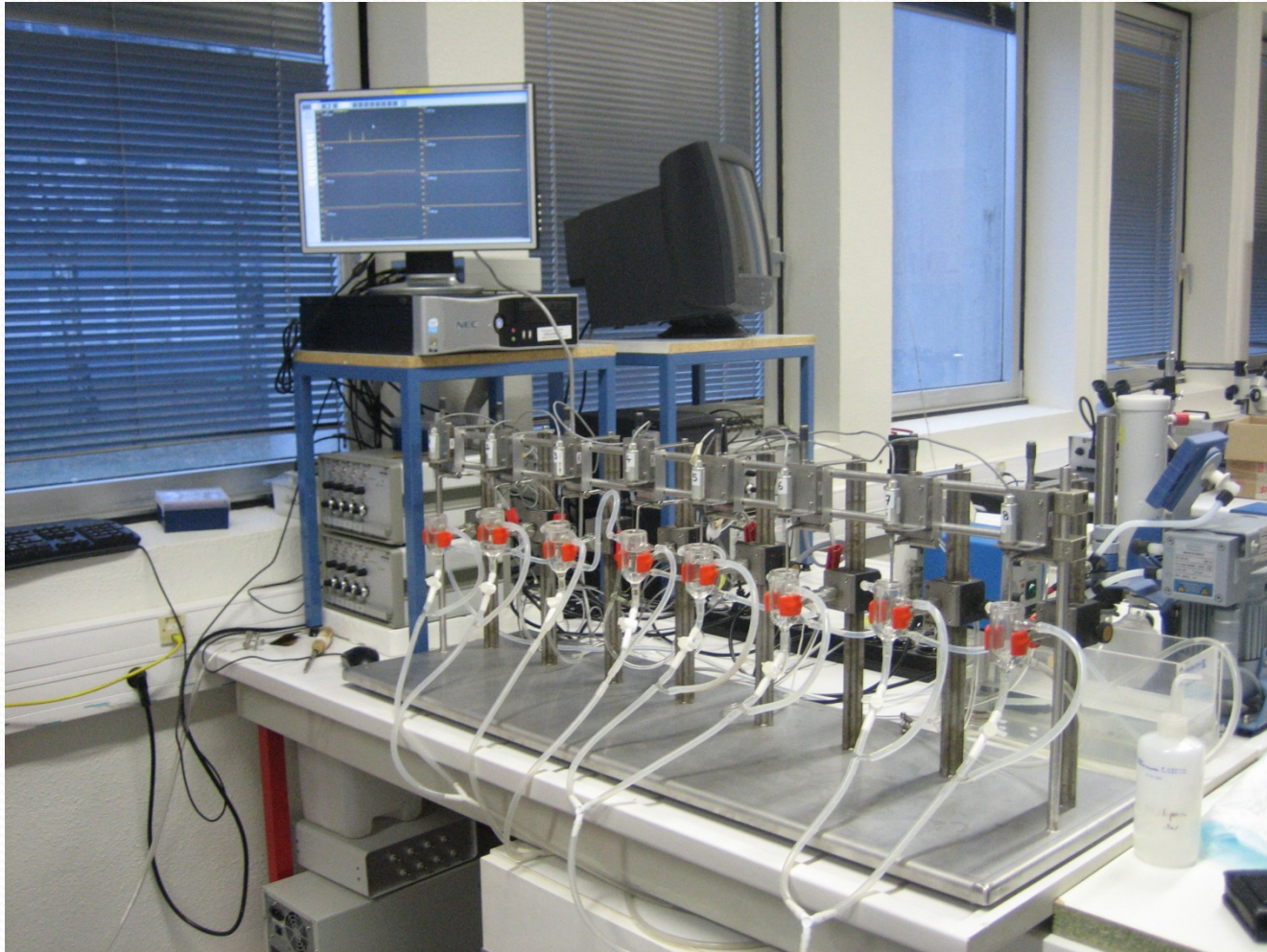


α_1 -ADRENORECEPTOR and 5-HT_{1A} RECEPTOR

- Does Urapidil affect vascular tone mediated by the 5-HT_{1A} receptor?
- To gain more insight into the vasorelaxant effect of Urapidil



Réactivité Vasculaire



Système Frankfort à 8 cuves