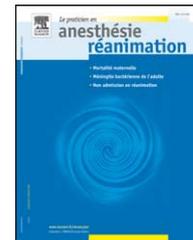




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Urapidil : revue des études récentes

Urapidil: A review of recent studies

Sabine Roche^{a,*}, Emmanuel Samain^b,
Pierre Diemunsch^c, Samir Jaber^d, Vincent Piriou^e,
Patrick Tauzin-Fin^f

^a Département anesthésie-réanimation, hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

^b Hôpital Jean-Minjoz, 3, boulevard Alexandre-Fleming, 25000 Besançon, France

^c Hôpital de Hautepierre, hôpitaux universitaires de Strasbourg, avenue Molière, 67098 Strasbourg, France

^d Hôpital Saint-Éloi, 2, avenue Émile-Bertin-Sans, 34090 Montpellier, France

^e Hospices civils de Lyon, centre hospitalier Lyon-Sud, 69495 Pierre-Bénite, France

^f Hôpital Pellegrin-Tondu, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux, France

Disponible sur Internet le 17 juin 2011

MOTS CLÉS

Urapidil ;
Hypertension
artérielle ;
Alpha-bloquant ;
Pré-éclampsie ;
Syndrome coronarien

Résumé L'urapidil est un antihypertenseur d'action mixte, centrale et périphérique. La baisse des résistances périphériques, prédominante, est la conséquence d'un blocage α_1 adrénergique ; il exerce également une action sur le système nerveux central impliquant à la fois un blocage des récepteurs α_1 adrénergiques et une activité agoniste sérotoninergique sur les récepteurs 5HT_{1A}, qui diminue le tonus sympathique. L'urapidil ne provoque pas de tachycardie réflexe et induit une bronchodilatation. Depuis la dernière revue de la littérature datant de 1998, quelques études ont précisé les effets de cette molécule dans différentes situations cliniques : dans le domaine cardiovasculaire, il a été démontré que l'urapidil pouvait être utilisé dans le traitement des urgences hypertensives, particulièrement en médecine préhospitalière et en période périopératoire et l'absence de tachycardie associée à son effet vasodilatateur est bénéfique chez les patients coronariens. Les périodes pré- et peropératoire de la chirurgie du phéochromocytome semblent notamment une indication privilégiée de l'urapidil, tout comme l'électroconvulsivothérapie. Cet antihypertenseur est également efficace et bien toléré pour le traitement de l'hypertension artérielle des patientes pré-éclampsiques. L'urapidil améliore

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : sabine.roche@psl.aphp.fr (S. Roche), e1samain@chu-besancon.fr (E. Samain), pierre.diemunsch@chru-strasbourg.fr (P. Diemunsch), s-jaber@chu-montpellier.fr (S. Jaber), vincent.piriou@chu-lyon.fr (V. Piriou), patrick.tauzin-fin@chu-bordeaux.fr (P. Tauzin-Fin).

l'hémodynamique et l'index cardiaque des patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire. Plusieurs études, cliniques et expérimentales, se sont intéressées aux effets du blocage α 1-adrénergique sur les artères coronaires, d'où il ressort une amélioration du flux coronaire après angioplastie qu'elle soit réalisée en urgence pour un syndrome coronarien aigu ou de façon programmée. Enfin, les effets α 1-bloquants de l'urapidil peuvent le rendre intéressant dans le traitement des troubles mictionnels d'origine neurogénique ou prostatique.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Urapidil;
Hypertension;
Alpha-blocker;
Pre-eclampsy;
Coronary artery
syndrome

Summary Urapidil is an antihypertensive agent with both central and peripheral effects. It induces an α 1-adrenoreceptor blockade responsible for a decrease in peripheral arterial resistances. Urapidil also induces an inhibition of sympathetic tone by a central mechanism of action involving both α 1 adrenergic blockade and a serotonergic agonist activity on 5HT_{1A} receptors. Urapidil does not induce reflex tachycardia and has bronchodilating properties. Since the last review in 1998, several studies have pointed out its effects in various clinical situations: Urapidil can be safely used in hypertensive emergency management in both pre- and postoperative periods such as pheochromocytoma surgery. Urapidil is also adapted to the treatment of hypertension during electroconvulsivotherapy and preeclampsia. Urapidil improves the hemodynamic status and cardiac index in patients with pulmonary arterial hypertension. The lack of vasodilation associated-tachycardia is beneficial to patients with coronary artery disease. Coronary artery flow is increased after angioplasty with urapidil administration, whether it was carried out as an emergency in acute coronary syndrome or scheduled procedure. Finally, urapidil's α 1-adrenoreceptor blocking effect may release a neurogenic or obstructive voiding dysfunction.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

L'urapidil est un agent antihypertenseur dérivé du diméthyluracile phénylpiperazinique. Il baisse les pressions artérielles systolique et diastolique principalement en réduisant les résistances artérielles périphériques. Cet effet est la conséquence d'une action antagoniste sur les récepteurs α -1 postsynaptiques, périphériques et d'une baisse du tonus sympathique par action centrale qui pourrait impliquer à la fois un blocage α -1 et une activité agoniste sérotoninergique sur les récepteurs 5HT_{1A} qui limite la survenue d'une tachycardie réflexe. Ces récepteurs sont également présents sur les muscles lisses des bronches et confèrent à l'urapidil des propriétés de bronchodilatation.

Chez des sujets sains, l'injection de 4 mg d'urapidil produit une baisse de la pression artérielle comparable à celle obtenue avec 60 mg de diazoxide (α -1 bloquant pur). Cependant, la tachycardie réflexe est bien moins marquée avec l'urapidil (+12 %, *ns*) qu'avec le diazoxide (+25 %). Cette propriété pharmacologique pourrait être associée à une meilleure tolérance de l'urapidil, notamment en cas de pathologie coronaire associée [1].

L'effet antihypertenseur maximal est observé en deux à trois minutes et la durée d'action est de l'ordre de 2,7 heures. L'urapidil est métabolisé à 80 % par le foie en un métabolite principal M1 dépourvu d'effet antihypertenseur. Seulement 20 % du médicament sont éliminés inchangés par voie urinaire [2].

Une revue de la littérature concernant l'urapidil dans le traitement de l'hypertension artérielle a été publiée en 1998 [3]. L'objectif du présent article est de faire le point sur les publications récentes concernant l'urapidil, qui conduisent à envisager de nouvelles indications potentielles de cet agent.

Urapidil dans la prise en charge des urgences hypertensives

L'administration d'urapidil est indiquée dans l'hypertension artérielle ayant un retentissement viscéral qui menace le pronostic vital à très court terme (urgence hypertensive), notamment lors de l'hypertension artérielle maligne, de l'encéphalopathie hypertensive, de la dissection aortique, de la décompensation ventriculaire gauche avec œdème pulmonaire, ainsi que dans l'hypertension en période périopératoire [4].

Le contrôle d'une élévation aiguë de la pression artérielle recouvre des situations cliniques très différentes et nécessite des attitudes adaptées, allant de l'abstention thérapeutique, à la baisse plus marquée et rapide de la pression artérielle. Le traitement, parfois débuté en préhospitalier nécessite une administration intraveineuse et ne doit pas aggraver une situation déjà précaire. L'absence de tachycardie permet, entre autres, de préserver le flux coronaire et l'équilibre du myocarde en oxygène. [5]. En préhospitalier, Aljotas-Reg et al., ont montré l'efficacité, la maniabilité et l'absence d'effets indésirable grave de l'urapidil dans le traitement des urgences hypertensives. Un bolus unique de 25 mg permettait de normaliser la pression artérielle de 90 % des patients. [6].

Pathologies respiratoires

L'administration de bêtabloquants aux patients avec antécédents cardiopulmonaires (asthme, bronchopneumopathie chronique obstructive, hypertension artérielle pulmonaire, etc.) et/ou en phase de décompensation, expose à un risque de bronchoconstriction pouvant aggraver la défaillance

respiratoire existante. Dans une revue de la littérature concernant les traitements de l'hypertension artérielle non compliquée chez les patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive avec hypertension artérielle pulmonaire, Cazzola et al. ont souligné l'effet bénéfique de l'urapidil sur l'hémodynamique et la fonction pulmonaire [7].

Zinc et al. ont étudié les effets de l'urapidil sur la circulation artérielle pulmonaire chez 22 patients en attente de greffe cardiaque [8]. L'hypertension artérielle pulmonaire sévère est reconnue comme un facteur de risque majeur de mortalité précoce dans cette circonstance et peut conduire à une contre-indication à la greffe si elle n'est pas réversible sous traitement. Dans ce travail, l'injection de 10–30 mg d'urapidil par voie intraveineuse chez 14 patients permettait de diminuer les résistances vasculaires pulmonaire de près de 50 % et les résistances vasculaires systémique de près de 30 %, améliorant ainsi l'index cardiaque de 28 % sans modification de la fréquence cardiaque. Seuls deux patients ne répondaient pas à l'urapidil. De plus, contrairement aux autres vasodilatateurs, il n'existait pas de baisse de la pression partielle en oxygène dans le sang artériel de ces patients traités par urapidil. Cet effet doit être confirmé.

Pathologie ischémique cardiaque

Le mécanisme d'action de l'urapidil laisserait présager une absence d'effet délétère sur la fonction ventriculaire gauche. Cela a été confirmé dans plusieurs travaux récents. Ainsi, Van der Stroom et al. ont montré dans un travail expérimental couplé à une étude chez l'homme, que l'urapidil administré par voie intracoronaire ne modifiait pas la contractilité myocardique [9].

L'absence de tachycardie réflexe après perfusion d'urapidil a un intérêt chez le coronarien, en préservant un des déterminants majeurs de l'équilibre du myocarde en oxygène. D'autres effets bénéfiques de l'urapidil ont été montrés chez le coronarien. Dans le travail de Van der Stroom, l'urapidil préservait le flux sanguin coronaire et était sans action sur le tonus musculaire coronaire [9]. L'équipe de Gregorini et al. s'est intéressée à l'effet du blocage adrénergique α_1 (par l'urapidil) ou α_2 (par la yohimbine) chez 46 coronariens venant d'avoir une angioplastie comparés à 23 sujets à coronaires saines [10]. Une augmentation du flux coronaire significativement plus importante était obtenue par l'administration intracoronaire d'un antagoniste α_1 ou α_2 adrénergique. La même équipe avait également montré une réduction, par le blocage α_1 adrénergique déterminé par l'urapidil, de la vasoconstriction coronaire survenant au décours d'une angioplastie chez les patients admis pour un infarctus du myocarde [11]. Cela se traduisait par une amélioration de la réduction du *TIMI-flow* coronaire, liée à une activation sympathique et observée après la dilatation et s'accompagnait d'une atténuation de la dysfonction ventriculaire gauche réversible postischémique chez les patients thrombolysés et stentés. Cet effet bénéfique de l'urapidil en termes de fonction ventriculaire gauche chez les patients à la phase aiguë d'une ischémie myocardique a été confirmé récemment dans un travail randomisé, contrôlé contre placebo de Kozakova et al. [12]. Cette étude a évalué l'effet de

l'urapidil (0,2 mg/kg) par voie intraveineuse sur la fraction d'éjection échocardiographique du ventricule gauche chez 32 patients admis pour angor d'effort ou angor instable, et devant bénéficier de la pose d'un stent coronaire. Les auteurs ont montré une amélioration de la fonction ventriculaire gauche à court terme (10 min et 24 h après le traitement), mais aussi, et ce point est particulièrement intéressant, trois mois après la pose du stent.

Enfin, il faut noter qu'il n'existe pas de phénomène de tachyphylaxie ni d'effet rebond à l'arrêt de la perfusion, ce qui facilite la gestion de cet agent dans la période périopératoire.

Chez des patients coronariens, l'urapidil 12,5 mg injecté par voie intracoronaire avant angioplastie n'a pas d'effet systémique ; en revanche, il provoque une augmentation du flux coronaire associée à une augmentation des paramètres de reperfusion *TIMI frame count* (TFC) et *myocardial blush grade* (MBG). Cette amélioration de la reperfusion est associée à une diminution du dommage myocardique attesté par une moindre élévation des enzymes cardiaques (CKP-MB et troponine) [13]. Ces effets sont associés à une augmentation du monoxyde d'azote et une diminution de la biosynthèse de l'endothéline. Ce travail, à partir de cette étude préliminaire, nécessite des études ultérieures pour faire préciser le rôle bénéfique des alpha-bloquants au décours d'une angioplastie. Un autre travail réalisé dans le cadre de l'angioplastie chez des patients présentant une sténose coronaire montre que l'injection intracoronaire d'urapidil (10 mg) dix à 15 minutes après la mise en place d'une endoprothèse, améliore la fonction diastolique myocardique qui représente un des déterminants de la perfusion sous-endocardique [14].

L'urapidil possède des propriétés vasodilatatrices bénéfiques au niveau des pontages coronaires. Une étude expérimentale a montré que la trinitrine, l'urapidil et le nicorandil (un activateur des canaux potassiques ATP dépendant) possédaient un pouvoir relaxant sur l'artère mammaire interne, les artères radiales et les greffons saphènes veineux. L'urapidil vasodilate les artères radiales, et le nicorandil les artères radiales et les greffons veineux saphènes ; la trinitrine vasodilate les trois vaisseaux. Le nicorandil, la trinitrine et l'urapidil sont les plus efficaces pour prévenir le vasospasme provoqué par de la phényléphrine. Cette étude a été réalisée in vivo et in vitro [15]. Cette étude suggère de ne pas utiliser le diltiazem dans le cadre de la prévention des vasospasmes, mais d'autres médicaments vasodilatateurs tels que l'urapidil, le nicorandil ou la nitroglycérine.

Urapidil et insuffisance cardiaque

Les myocardopathies de stress (Tako Tsubo) constituent une entité clairement identifiée [16]. Les premières descriptions ont été réalisées chez des femmes présentant un stress psychologique avec une symptomatologie mimant un syndrome coronarien aigu. La physiopathologie de ce syndrome impliquerait une vasoconstriction des artères épicaardiques dans un contexte d'hyperadrénergisme. Les angiographies ou les échographies objectivent un ballonnement et une akinésie apicale associés une hyperkinésie basale. La coronarographie est fréquemment réalisée dans ce contexte

de douleurs thoraciques, d'ascension enzymatique et de signes électriques compatibles avec un syndrome coronarien aigu, mais elle ne montre pas de sténose significative des artères coronaires. Le cas clinique d'une femme de 76 ans aux antécédents d'hypertension artérielle, présentant un syndrome de Tako-Tsubo, a été décrit et traité avec succès par l'association d'urapidil et de nitroglycérine, suivie par l'association d'un bêtabloquant et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, conformément aux résultats d'une étude expérimentale montrant le bénéfice d'un traitement par alpha- et bêtabloquant dans le cadre de cette pathologie liée à un excès de catécholamines [17].

Chez les insuffisants cardiaques, il existe une hyperproduction pulmonaire d'endothéline-1 et de son précurseur, la *big* endothéline. L'endothéline-1 est produite par le poumon. Ces deux médiateurs induisent une vasoconstriction systémique et coronaire. L'endothéline et la *big* endothéline augmentent la pression artérielle pulmonaire moyenne, la pression capillaire pulmonaire et les résistances vasculaires systémiques et pulmonaires chez l'insuffisant cardiaque. Un vasodilatateur tel que l'urapidil ou le nitroprussiate de sodium (donneur de monoxyde d'azote [NO]), diminue la pré- et la postcharge en même temps que l'endothéline et la *big* endothéline [18]. La diminution de l'endothéline-1 et de la *big* endothéline est liée aux variations hémodynamiques provoquées par les vasodilatateurs et non à la libération de NO.

L'urapidil a donc des indications potentielles autres que l'hypertension artérielle systémique, telles que le syndrome de Tako-Tsubo, l'insuffisance cardiaque, ainsi que la prévention du vasospasme lors des angioplasties pour syndrome coronarien ST+ de la revascularisation coronaire non urgente ou des pontages coronariens.

Des études cliniques ultérieures devront faire préciser ces indications.

Urapidil dans la période périopératoire

Les indications potentielles de l'urapidil au cours de la période périopératoire ont été détaillées par Dooley et Goa [3]. Ses effets cardiovasculaires, respiratoires et sur le frisson rendent l'urapidil adapté au contrôle des poussées hypertensives périopératoires. En effet, au cours de la phase de réveil, ces épisodes hypertensifs sont le plus souvent liés à une augmentation du tonus adrénergique en réponse à des stimulations nociceptives et à une levée de la vasodilatation observée pendant l'anesthésie. Le frisson favorise les élévations tensionnelles et la période de l'extubation trachéale est particulièrement à risque d'accès hypertensifs, mais ceux-ci sont en général de courte durée. Enfin, un peu plus à distance du réveil de l'anesthésie, l'augmentation de la pression artérielle peut être liée à l'interruption des traitements anti-hypertenseurs pris en préopératoire.

Les valeurs à partir desquelles une élévation de pression artérielle persistante doit être traitée restent controversées. Par analogie avec les recommandations formulées en

dehors du contexte périopératoire, il paraît légitime de ne pas laisser la pression artérielle au-dessus de 180/110 mmHg pendant une période prolongée. Cependant, en l'absence de retentissement viscéral, il faut administrer progressivement un traitement hypotenseur, car l'application par excès risque de conduire à une hypotension dont le risque en termes de complications myocardiques ou neurologiques, est désormais documenté. Le choix de l'agent à utiliser en première intention doit tenir compte des propriétés de chaque agent. Les médicaments logiques en première intention sont des vasodilatateurs artériolaires prédominants ou exclusifs, tel que l'urapidil. L'ensemble des propriétés cardiovasculaires décrites plus haut en fait un antihypertenseur maniable et bien adapté aux élévations postopératoires de pression artérielle.

La stimulation des récepteurs 5-HT₁, également présents au niveau artériolaire, confère à l'urapidil un rôle non négligeable dans la thermorégulation. Fritz et al. ont étudié les modifications des seuils de régulation thermique à la suite d'un prétraitement par urapidil, chez des volontaires sains refroidis artificiellement [19]. Le seuil de vasoconstriction de l'organisme était diminué à la suite de l'administration d'urapidil dont un seul bolus suffisait à stopper l'apparition d'un frisson. En postopératoire, l'urapidil s'avère donc un traitement approprié aux patients coronariens et/ou insuffisants respiratoires. Il permet de contrôler les poussées hypertensives, de préserver la fonction cardiorespiratoire et de diminuer les conséquences hémodynamiques du frisson postanesthésique.

Urapidil et phéochromocytome

L'urapidil est utilisé pour contrôler les poussées hypertensives lors de la chirurgie du phéochromocytome [20]. Les variations tensionnelles peuvent nécessiter de fortes doses intraveineuses d'urapidil (150 à 300 mg/h), mais l'administration d'un vasodilatateur peut être suivie d'un collapsus après exérèse de la tumeur nécessitant alors le recours à la noradrénaline. Plusieurs travaux récents utilisant l'urapidil dans la prise en charge périopératoire du phéochromocytome ont été réalisés.

Une première approche thérapeutique consiste à bloquer les récepteurs α ₁ adrénergiques trois jours avant la chirurgie et pendant toute la durée de l'intervention, par l'urapidil substitué aux autres thérapeutiques, à faibles doses (10–15 mg/h) en débit continu. La pression artérielle et la fréquence cardiaque sont ainsi stabilisées en préopératoire. Les résultats sur une série de neuf patients montrent une gestion facilitée des modifications hémodynamiques peropératoires [21]. Dans un autre travail incluant 18 patients et suivant le même protocole, les auteurs rapportent que les poussées hypertensives peropératoires sont facilement traitées par de faibles doses de nicardipine intraveineuse, soit des bolus de 2 à 4 mg [22]. La nicardipine devient alors un traitement adjuvant dont l'action est potentialisée par les halogénés [23]. Dans ce travail, les manifestations hypertensives sont transitoires et indépendantes des concentrations plasmatiques de catécholamines, suggérant ainsi un blocage partiel ou total des récepteurs α ₁ adrénergiques. La demi-vie très courte des catécholamines sanguines et le blocage compétitif continu procuré

par l'urapidil expliquent probablement ces résultats [22]. De plus, les collapsus à l'ablation tumorale ont été moins fréquents, transitoires et facilement traités par les amines pressives à faible dose.

Dans un travail récent, Gosse et al. ont comparé l'urapidil à faible et à forte dose chez 36 patients ayant une hypertension préopératoire traitée par prazosine et bisoprolol [24]. Trois jours avant la chirurgie, le traitement oral était interrompu et relayé par l'urapidil intraveineux à faible dose (10 à 15 mg/h), ou à la posologie maximale tolérée, soit 48,6 mg/h en moyenne. Le traitement par urapidil était poursuivi pendant toute la chirurgie jusqu'à l'exérèse de la tumeur. Il existait une réduction significative de la fréquence d'apparition des pics hypertensifs et des épisodes de tachycardie dans le groupe forte dose, sans majoration de la fréquence ni de la gravité des effets indésirables (hypotension artérielle).

Il est classiquement rapporté qu'un bloc méthanéphrine urinaire préopératoire élevé, une grosse tumeur et une durée chirurgicale allongée (liée probablement à la taille tumorale) sont des facteurs prédictifs d'instabilité hémodynamique peropératoire [25].

L'influence de divers facteurs, tels que l'âge, le sexe, la taille et la localisation de la tumeur, la durée du pneumopéritoine, les taux sanguins de catécholamines peropératoires, les doses d'urapidil utilisées et les pathologies associées, sur la survenue des désordres hémodynamiques peropératoires (hypertension artérielle et tachycardie), a été précisée en utilisant une analyse uni-, puis multivariée. Le taux de catécholamines circulantes n'est pas un facteur prédictif de désordres hémodynamiques peropératoires alors que la dose d'urapidil utilisée a une importance majeure [26]. Ce travail confirme que le blocage préopératoire optimal des récepteurs α_1 réduit l'incidence des phénomènes hémodynamiques indésirables peropératoires en les rendant indépendants des sécrétions inappropriées de catécholamines. De ce fait, la durée de l'intervention chirurgicale, la taille de la tumeur et le pouvoir sécréteur des phéochromocytomes ne semblent plus constituer un obstacle majeur à la prise en charge de cette pathologie.

Utilisation de l'urapidil en électroconvulsivothérapie

L'électroconvulsivothérapie est une procédure à risque cardiovasculaire élevé. Lors de la stimulation électrique, une stimulation parasympathique intense et transitoire entraîne une bradycardie sinusale, suivie d'une hyperactivité sympathique avec tachycardie et hypertension. La recherche d'un antihypertenseur injectable maniable et sans effet sur la durée de la crise convulsive a conduit à évaluer l'urapidil dans cette indication [27]. Une étude prospective randomisée menée sur 27 patients bénéficiant de séances répétées d'électroconvulsivothérapie sous anesthésie générale, a comparé l'urapidil au labétalol, traitement de référence dans cette indication. Aucune différence d'efficacité ou de tolérance entre les deux agents n'a été mise en évidence dans cette étude et la durée des crises convulsives n'était modifiée par aucun d'entre eux.

Urapidil et pré-éclampsie

Les propriétés pharmacologiques de l'urapidil rendent cette molécule particulièrement attractive dans le contexte obstétrical, notamment dans le cadre de la prise en charge de la pré-éclampsie. L'urapidil fait partie des alternatives thérapeutiques de première intention recommandées pour la prise en charge des crises hypertensives dont celles de la pré-éclampsie [28,29]. Contrairement à ce qui a été observé pour la nicardipine, il n'a pas été rapporté d'interaction médicamenteuse dangereuse entre l'urapidil et le sulfate de magnésium. Plusieurs travaux préliminaires ont montré l'efficacité et la bonne tolérance maternelle de l'urapidil dans la pré-éclampsie. En particulier, il est apparu que l'urapidil à la dose de 25 à 50 mg en perfusion intraveineuse lente ; ou en bolus itératifs de 25 mg par voie intraveineuse toutes les 90 minutes, avec comme objectif thérapeutique de maintenir la pression artérielle diastolique à 90 mmHg sur une période de six heures, permettait de contrôler précisément la pression artérielle maternelle sans entraîner ni hypotension, ni tachycardie, ni céphalée maternelles, ni rebond d'hypertension à la fin du traitement [30,31]. Dans une autre étude, l'urapidil (25 mg par voie intraveineuse) a pu corriger des hypertensions de pré-éclampsie, restées rebelles à la dihydralazine [32]. Dans une étude prospective randomisée contrôlée contre dihydralazine au cours de la pré-éclampsie, l'urapidil (6,25 mg par voie intraveineuse répétés après cinq minute si la pression artérielle demeure supérieure à 160/110, puis perfusion continue de 2 à 4 mg/h) s'est avéré aussi efficace pour le contrôle de la pression artérielle (but thérapeutique : pression artérielle stable et inférieure à 150/100), que la dihydralazine tout en étant mieux toléré et de maniement plus prévisible. Dans cette série, un épisode de malaise accompagné de sensation syncopale a été relevé sous dihydralazine. La patiente ayant présenté cet épisode, a secondairement été traitée par urapidil, sans effets secondaires. La dihydralazine a également été associée à la survenue de tachycardies non observées dans le groupe urapidil [33]. Aucun trouble du rythme cardiaque fœtal n'a été observé. Les auteurs concluent que les deux agents ont une efficacité comparable et une bonne tolérance fœtale. La tolérance maternelle de l'urapidil semblait meilleure. La même équipe a repris dans une étude multicentrique regroupant six centres, un protocole analogue sur une série de 42 femmes atteintes de pré-éclampsie. Les conclusions de ce second essai randomisé contre la dihydralazine confirment l'efficacité comparable des deux médicaments et la meilleure maniabilité et tolérance maternelle de l'urapidil [34]. Les données préliminaires d'un essai randomisé contrôlé de l'urapidil contre la nicardipine ont été publiées sous forme de communication en 2010. À l'instar de ce qui avait été montré par rapport à la dihydralazine, l'urapidil s'est également avéré aussi efficace et mieux toléré que la nicardipine [35].

Un autre argument en faveur de l'urapidil, est qu'il entraîne une réduction de la pression intracrânienne [36]. Cette propriété pourrait s'avérer particulièrement intéressante si l'on retient l'hypothèse physiopathologique de l'encéphalopathie postérieure réversible par extravasation pour expliquer la survenue de la crise éclamptique. Aux doses thérapeutiques (de 2 à 20 mg/h), le passage placentaire de l'urapidil est faible et le rapport fœtomaternel

des concentrations sanguines est de l'ordre de 0,2 à 0,4. Dans la série comparative de Schulz, pour des posologies maternelles de 2 à 24 mg/h, les gazométries et les fréquences cardiaques des nouveau-nés de mères traitées par urapidil ($n=16$) ne sont pas différentes de celles des enfants de mères traitées par dihydralazine ($n=15$) [2]. En revanche, les pressions artérielles systoliques, diastoliques et moyennes des nouveau-nés sont plus basses dans le groupe dihydralazine que dans le groupe urapidil. La différence est statistiquement significative mais les valeurs corrigées pour le poids de naissance, restent dans tous les cas dans les limites de la normale. Les auteurs concluent à l'absence d'effets secondaires préoccupants de l'urapidil sur les nouveau-nés et à une influence moindre de ce médicament sur leurs paramètres hémodynamiques, en comparaison avec ce qui est observé après traitement maternel par la dihydralazine. Un cas de dépression respiratoire néonatale après traitement maternel par urapidil a été rapporté sans que la relation causale ne puisse être établie formellement en raison des nombreux facteurs confondants dans ce type d'observations [37].

L'urapidil ne semble pas obérer la circulation utéroplacentaire. Expérimentalement, le traitement par urapidil permet de restaurer le débit utéroplacentaire et de corriger l'hypotrophie fœtale chez le rat diabétique [38]. In vitro, l'urapidil exerce une action relaxante, dose dépendante, sur des anneaux d'artères et de veines placentaires normales, prélevées à terme [39].

Lorsque des patientes en état de pré-éclampsie sont traitées par urapidil, l'évaluation Doppler de la circulation fœtale ne montre aucune variation des indices de résistance vasculaire; en revanche, ces indices de résistance sont abaissés dans les vaisseaux maternels et notamment dans l'artère utérine [40].

Finalement, des données expérimentales indiquent que l'urapidil possède une action tocolytique à l'instar de ce qui avait été décrit pour d'autres antagonistes α adrénergiques, mais que cet effet reste moins puissant que celui des agonistes β [41]. De par ses propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, l'urapidil pourrait ainsi abaisser le tonus utérin avant l'extraction du fœtus sans exposer à un risque subséquent d'atonie du postpartum iatrogène, aussi important que celui lié à l'administration d'inhibiteurs calciques comme la nicardipine.

Il n'existe pas de données suffisantes concernant le passage de l'urapidil dans le lait maternel et le traitement par cet antihypertenseur constitue actuellement une contre-indication à l'allaitement.

Urapidil et traitement des troubles mictionnels

Deux études prospectives randomisées, réalisées par Yamaniichi et al., ont testé l'urapidil dans le traitement des troubles mictionnels, l'une contre placebo dans la dysfonction vésicale neurogénique [42], l'autre contre les agonistes cholinergiques chez des patients souffrant d'hypoactivité du detrusor [43]. L'efficacité des alpha-bloquants est reconvenue dans l'amélioration des symptômes urinaires chez les patients souffrant de troubles mictionnels d'origine neuro-

logique ou prostatique, et l'efficacité de l'urapidil a été montrée dans la dysurie liée à l'adénome prostatique par l'équipe de Yamaniichi [44]. La première étude incluait 149 patients souffrant de dysfonction vésicale neurogénique d'origine centrale ou périphérique; le groupe urapidil recevait le traitement à la posologie de 30, puis 60 mg/j en deux prises, pour une durée totale d'un mois, l'autre groupe recevant un placebo. Dans cette étude, les flux mictionnels moyen et maximal n'étaient pas améliorés sous urapidil, mais il existait une diminution significative de volume résiduel, de pression au flux maximal et de résistance urétrale minimale. Il existait une différence significative entre les deux groupes dans la somme des symptômes urinaires (amélioration globale sous urapidil). Parmi ces scores, la nécessité de pousser était significativement diminuée sous urapidil, une corrélation existant entre ce score et la pression au flux maximal. La fréquence des effets secondaires n'étaient que de 2,7%. (contre 8,2% dans le groupe placebo).

La deuxième étude incluait 119 patients souffrant d'hypoactivité du detrusor, définie par un débit urinaire et une pression maximale du detrusor faibles, associés à un résidu postmictionnel supérieur à 50 ml. Un premier groupe recevait un agoniste cholinergique (betanecol ou distigmine), un deuxième groupe recevait de l'urapidil (15 mg/j pendant deux semaines, puis 30 mg/j pendant deux semaines) et un troisième groupe recevait l'association des deux. L'efficacité de chaque traitement était mesurée après quatre semaines.

L'urapidil était plus efficace que l'agoniste cholinergique dans la diminution de l'International Prostate Symptom Score (IPSS, reflet de la sévérité de la dysurie), du volume résiduel et du flux urinaires maximum chez l'homme; le flux mictionnel maximal était augmenté sous anticholinergiques chez l'homme, mais pas chez la femme; en revanche, l'urapidil permettait une augmentation du flux mictionnel maximum chez la femme mais pas chez l'homme. Aucun des traitements n'avait d'effet significatif sur le volume mictionnel et le flux urinaire moyen.

La bithérapie associant anticholinergique et urapidil était, en revanche, efficace sur tous les critères mesurés, et son efficacité était meilleure que la monothérapie avec l'une ou l'autre des drogues testées.

Dans un article paru en 2006, Sakakibara et al. rapportent un cas de dysfonction vésicale persistante après la récupération motrice d'une forme axonale de syndrome de Guillain-Barré chez une patiente âgée de 62 ans [45]. Les épreuves urodynamiques réalisées mettaient en évidence une hypertonie du sphincter vésical externe avec résidu postmictionnel important. Un traitement par urapidil pendant trois mois à la posologie de 30 mg/j permettait une normalisation ou une nette amélioration des critères mesurés lors des épreuves urodynamiques de contrôle. Il est bien sûr difficile de faire la part entre une amélioration liée à la thérapeutique employée et une évolution spontanément favorable des troubles neurologiques de cette patiente.

Effets métaboliques de l'urapidil

Un effet bénéfique de l'urapidil sur le profil lipidique et le métabolisme du glucose, a été suggéré lorsqu'il est admi-

nistré comme traitement antihypertenseur à des patients hyperlipidémiques ou diabétiques [3]. Deux études expérimentales plus récentes ont cherché à préciser les effets d'un traitement par urapidil sur la glycémie de rats diabétiques.

La première compare les effets sur la glycémie, l'insulinémie, le poids et la pression artérielle du ramipril (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, connu pour son effet favorable sur le métabolisme glucidique) et l'urapidil. Le but de l'étude était de rechercher une antagonisation des effets favorables, là aussi connus, du blocage alpha-adrénergique par l'agonisme 5-HT_{1A} propre à l'urapidil [46]. Dans cette étude, l'urapidil et le ramipril avaient un effet bénéfique comparable sur tous les paramètres métaboliques et hémodynamiques étudiés.

Une deuxième étude réalisée par la même équipe a ensuite comparé l'effet sur le métabolisme glucidique de trois posologies différentes d'urapidil, administrées au même modèle de rats diabétiques [47]. Après sept jours de traitement, la plus faible posologie (6 mg/kg/j) n'avait aucun effet significatif sur les paramètres métaboliques étudiés, alors que dans les groupes recevant une plus forte dose d'urapidil (20 et 60 mg/kg par jour), la glycémie diminuait de façon significative. Il semble donc que l'agonisme 5-HT_{1A} de l'urapidil ne contrebalance pas l'effet bénéfique du blocage alpha-adrénergique sur le métabolisme glucidique dans ce modèle expérimental. Des études cliniques seront nécessaires avant de pouvoir transposer ces résultats aux patients hypertendus diabétiques.

Conclusion

En conclusion, l'urapidil est un médicament antihypertenseur sans effet tachycardisant, utilisable pour le traitement des urgences hypertensives, n'altérant pas les échanges gazeux (absence d'antagonisation de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique), sans effet indésirable sur le tonus bronchique ni sur les résistances artérielles pulmonaires. Il est utilisable en deuxième intention dans le traitement de la patiente pré-éclamptique. Les poussées hypertensives de la période périopératoire sont une indication reconnue de l'urapidil, qui semble pouvoir être utilisé également dans la préparation avant chirurgie du phéochromocytome ainsi que dans le traitement des poussées hypertensives survenant lors de l'exérèse chirurgicale.

Plusieurs études cliniques montrent un effet bénéfique de l'urapidil intracoronaire ou intraveineux lors de l'angioplastie coronaire, avec notamment un effet bénéfique sur les paramètres de reperfusion myocardique immédiate, ainsi que sur la fonction ventriculaire à court et moyen terme chez ces patients.

Enfin, des résultats intéressants concernant l'urapidil dans le traitement des troubles mictionnels ont été montrés, sans que l'urapidil ait été comparé aux antagonistes alpha-adrénergiques habituellement utilisés en clinique.

Déclaration d'intérêts

Tous les auteurs ont une activité d'expertise au bénéfice des laboratoires Nycomed ayant donné lieu à rémunération.

Références

- [1] Stoschitzky K, Stoschitzky G, Wonisch M, Brussee H. Differential effects of urapidil and doxazosin on heart rate. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:259–62.
- [2] Schulz M, Wacker J, Bastert G. Effect of urapidil in antihypertensive therapy of preeclampsia on newborns. *Zentralbl Gynakol* 2001;123:529–33.
- [3] Dooley M, Goa K, Urapidil. A reappraisal of its use in the management of hypertension. *Drugs* 1998;56:929–55.
- [4] Poussées hypertensives de l'adulte: élévation tensionnelle sans souffrance viscérale immédiate et urgence hypertensive [Recommandations de bonne pratique]. Saint-Denis: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps); 2002. Disponible à l'adresse <http://www.afssaps.fr/content/download/7829/78821/version/6/file/hta.pdf> (accès le 11/5/2011).
- [5] Chamontin B, Amar J, Chollet F, Rouge P, Bonetti-d'Esteve L, Guittard J, et al. Élévations aiguës de la pression artérielle. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000;93(Suppl. 11):1441–7.
- [6] Alijotas-Reig J, Bove-Farre I, de Cabo-Frances F, Angles-Coll R. Effectiveness and safety of prehospital urapidil for hypertensive emergencies. *Am J Emerg Med* 2001;19:130–3.
- [7] Cazzola M, Noschese P, D'Amato G, Matera MG. The pharmacologic treatment of uncomplicated arterial hypertension in patients with airway dysfunction. *Chest* 2002;121:230–41.
- [8] Zinc M, Gombotz H, Wasler A, Grasser B, Rehak P, Metzler H. Urapidil reduces elevated pulmonary vascular resistance in patients before heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:347–53.
- [9] Van der Stroom J, van Wezel HB, Piek JJ, Kal JE, van der Linden R, Vergoesen I, et al. Intracoronary-administered urapidil does not influence myocardial contractility, metabolic activity, or coronary sinus blood flow in humans. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999;13:684–9.
- [10] Gregorini L, Marco J, Farah B, Bernies M, Palombo C, Kozakova M, et al. Effects of selective α_1 - and α_2 -blockade on coronary flow reserve after coronary stenting. *Circulation* 2002;106:2901–7.
- [11] Gregorini L, Marco J, Kozakova M, Palombo C, Anguissola GB, Marco I, et al. Alpha-adrenergic blockade improves recovery of myocardial perfusion and function after coronary stenting in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1999;99:468–71.
- [12] Kozakova M, Marco J, Heusch G, Bernies M, Bossi IM, Palombo C, et al. The alpha-1 adrenergic blocker urapidil improves contractile function in patients 3 month after coronary stenting: a randomized, double-blinded study. *Am Heart J* 2004;147:E6.
- [13] Yao DK, Jia SQ, Wang L, Li HW, Zhang YC, Wang YL, et al. Therapeutic effect of urapidil on myocardial perfusion in patients with ST-elevation acute coronary syndrome. *Eur J Intern Med* 2009;20:152–7.
- [14] Kolyva C, Verhoeff BJ, Spaan JA, Piek JJ, Siebes M. Increased diastolic time fraction as beneficial adjunct of alpha1-adrenergic receptor blockade after percutaneous coronary intervention. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295:H2054–60.
- [15] Ding R, Feng W, Li H, Wang L, Li D, Cheng Z, et al. A comparative study on in vitro and in vivo effects of topical vasodilators in human internal mammary, radial artery and great saphenous vein. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:536–41.
- [16] Eitel I, Behrendt F, Schindler K, Gutberlet M, Schuler G, Thiele H. Takotsubo cardiomyopathy or myocardial infarction? Answers from delayed enhancement magnetic resonance imaging. *Int J Cardiol* 2009;135:e9–12.

- [17] Ueyama T, Kasamatsu K, Hano T, Yamamoto K, Tsuruo Y, Nishio I. Emotional stress induces transient left ventricular hypocontraction in the rat via activation of cardiac adrenoceptors: a possible animal model of 'tako-tsubo' cardiomyopathy. *Circ J* 2002;66:712–3.
- [18] Stangl K, Dschietzig T, Richter C, Laule M, Stangl V, Tanis E, et al. Pulmonary release and coronary and peripheral consumption of big endothelin and endothelin-1 in severe heart failure: acute effects of vasodilator therapy. *Circulation* 2000;102:1132–8.
- [19] Fritz HG, Hoff H, Hartmann M, Karzai W, Schwartzkopf KR. The effects of urapidil on thermoregulatory thresholds in volunteers. *Anesth Analg* 2002;94(3):626–30.
- [20] Stib A, Collin F, Stojeba N, Corone T, Weber JL, Beller JP. Utilisation de l'urapidil au cours de la chirurgie du phéochromocytome. *Ann Fr Anesth Réanim* 1996;15:142–8.
- [21] Tauzin-Fin P, Krol-Houdek MC, Gosse P, Ballanger P. Exérèse de phéochromocytomes par coelochirurgie: effet du blocage peri-opératoire par l'urapidil. *Ann Fr Anesth Réanim* 2002;21:464–70.
- [22] Tauzin-Fin P, Sesay M, Gosse P, Ballanger P. Effects of a1 block on haemodynamic control during laparoscopic surgery of phaeochromocytoma. *Br J Anaesth* 2004;92:512–7.
- [23] Nishiyama T, Matsukaura T, Hanaoka K, Conway C. Interactions between nicardipine and enflurane, isoflurane and sevoflurane. *Can J Anesth* 1997;44:707–9.
- [24] Gosse P, Tauzin-Fin P, Sesay M, Sautereau A, Ballanger P. Preparation for surgery of pheochromocytoma by blockade of alpha adrenergic receptors with urapidil: what dose? *J Hum Hypertens* 2009;23:605–9.
- [25] Kinney MAO, Warmer ME, vanHeerden JA, Horlocker TT, Young WF, Schroeder DR, et al. Perianesthetic risks and outcomes of pheochromocytoma and paraganglioma resection. *Anesth Analg* 2000;91:1118–23.
- [26] Tauzin-Fin P, Sesay M, Gosse P, Ballanger P, Sztark F. Risk factors for hemodynamic crisis during pheochromocytoma surgery. *Anesthesiology* 2008;109:A1432.
- [27] Blanch J, Martinez-Palli G, Navines R, Arcega JM, Imaz ML, Santos P, et al. Comparative hemodynamic effects of urapidil and labetalol after electroconvulsive therapy. *JECT* 2001;17:275–9.
- [28] Link A, Selejan S, Walenta K, Reil JC, Böhm M. Treatment of peri- and postoperative hypertensive emergencies. *Dtsch Med Wochenschr* 2009;134:701–7.
- [29] Hirschl MM. Guidelines for the drug treatment of hypertensive crises. *Drugs* 1995;50:991–1000.
- [30] Wacker J, Lewicka S, Haack D, Bastert G. Hypertension in pregnancy. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1993;45:65–8.
- [31] Wacker J, Muller J, Grischke EM, Unkels R, Bastert G. Anti-hypertensive therapy in pregnancy-induced hypertension with urapidil. *Zentralbl Gynakol* 1994;116:271–3.
- [32] Pastor Tomas EM, Vaquerizo Garetta A, Hernandez Elia R, Sanz Lopez A, Cuartero Lobera J. Pre-eclampsia and treatment with urapidil. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1999;46:466–7.
- [33] Wacker J, Werner 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;13:318–25.
- [34] Wacker JR, Wagner BK, Briese V, Schauf B, Heilmann L, Bartz C, et al. Antihypertensive therapy in patients with pre-eclampsia: a prospective randomised multicentre study comparing dihydralazine with urapidil. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;127:160–5.
- [35] R Vizitiu, M Krauss-Grignard, V Garcia, L Valentin, E Samain, P Diemunsch. Urapidil for hypertension control in severe pre-eclampsia; a comparative study with nicardipine. A528, ISICEM Meeting Brussels 2010.
- [36] Knichwitz G, Prien T. Intensive medicine aspects of pre-eclampsia—eclampsia. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1991;26:342–7.
- [37] Vanhaesebrouck S, Hanssens M, Allegaert K. Neonatal transient respiratory depression after maternal urapidil infusion for hypertension. *Eur J Pediatr* 2009;168:221–3.
- [38] Takenaka Y, Toyoda N. The effect of alpha 1 blocking vasodilator on foetal growth and uteroplacental blood flow in streptozotocin induced diabetic rats. *Life Sci* 1995;56:1127–34.
- [39] Resch BE, Ducza E, Gaspar R, Falkay G. Role of adrenergic receptor subtypes in the control of human placental blood vessels. *Mol Reprod Dev* 2003;66:166–71.
- [40] Schiesser M, Zafiriou N, Schulz M, Bastert G, Wacker J. Doppler ultrasound findings in therapy with urapidil. *Zentralbl Gynakol* 1999;121:611–6.
- [41] Zupko I, Gaspar R, Kovacs L, Falkay G. Are alpha-adrenergic antagonists potent tocolytics? In vivo experiments on postpartum rats. *Life Sci* 1997;61:PL159–63.
- [42] Yamanishi T, Yasuda K, Homma Y, Kawabe K, Morita T. A multicenter placebo-controlled, double-blind trial of urapidil, an alpha-blocker, on neurogenic bladder dysfunction. *Eur Urol* 1999;35:45–51.
- [43] Yamanishi T, Yasuda K, Kamai T, Tsujii T, Sakakibara R, Uchiyama T, et al. Combination of a cholinergic drug and an alpha-blocker is more effective than monotherapy for the treatment of voiding difficulty in patients with underactive detrusor. *Int J Urol* 2004;11:88–96.
- [44] Yamanishi T, Yasuda K, Homma Y, Kawabe K, Morita T. A multicenter placebo-controlled, double-blind trial of urapidil, an α -blocker, on neurogenic bladder dysfunction. *Eur Urol* 1999;35:45–51.
- [45] Sakakibara R, Uchiyama T, Tamura N, Kuwabara S, Asahina M, Hattori T. Urinary retention and sympathetic sphincter obstruction in axonal Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 2007;35:111–5.
- [46] Ittner KP, Zimmermann M, Bucher M, Gessele W, Kees F, Krâmer BK, et al. The effects of urapidil and ramipril on hyperglycemia in streptozotocin diabetic rats. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2000;361:92–7.
- [47] Ittner KP, Bucher M, Zimmermann M, Grobecker HE, Krâmer BK, Taeger K. Effect of three different doses of urapidil on blood glucose concentrations in the streptozotocin diabetic rat. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19:504–9.