

Rédacteurs:

H. BRICAUD

M. BERTRAND

J.-P. DELAHAYE

**SYMPOSIUM
INTERNATIONAL SUR LA
PLACE DES
CALCIUM-BLOQUEURS
DANS LE TRAITEMENT
DES AFFECTIONS
CORONARIENNES ET DE
L'HYPERTENSION
ARTÉRIELLE**

DUBROVNIK,
20-23 OCTOBRE 1982

Excerpta Medica



Symposium international sur la place des calcium-bloqueurs dans le traitement des affections coronariennes et de l'hypertension artérielle

Dubrovnik, 20-23 octobre 1982

Rédacteurs: H. Bricaud
M. Bertrand
J.-P. Delahaye

Organisation scientifique: A. Wajman



1983

Excerpta Medica

Amsterdam-Genève-Hong Kong-Oxford-Princeton-Tokyo

Sommaire

Première session: angor stable

Première séance

Evolution des idées sur l'utilisation des calcium-bloqueurs dans le traitement de l'angor stable <i>R. Grolleau</i>	3
Evaluation du traitement aux anticalciques à l'aide de l'hémodynamique et de la pharmacocinétique <i>P. Théroux, J.-L. Cloez et D.D. Waters</i>	10
Inhibiteurs du calcium et épreuves d'effort <i>J.-P. Broustet, A. Pic, R. Barbier et J.L. Groulier</i>	19
Evaluation des modalités d'action et de l'efficacité des calcium-bloqueurs. Apport des épreuves d'effort <i>B. Carù, C. De Ponti et A.M. De Biase</i>	26
Action antiarythmique des calcium-bloqueurs vue à partir de leurs propriétés électrophysiologiques <i>S. Lévy</i>	36
Relations dose et concentration – Effet du vérapamil sur certaines variables circulatoires au cours de l'effort <i>J.-P. Boissel, A. Leizorovicz, B. Gayraud, A. Saint-Pierre et S. Ferry</i>	43
Discussion	47

Deuxième séance

Introduction <i>R.R. Gourgon</i>	50
Traitement aigu et chronique de l'angine de poitrine par des doses élevées de vérapamil <i>M.D. Klein et D.A. Weiner</i>	52

Les calcium-bloqueurs dans l'angor stable chronique <i>V. Bala Subramanian et E.B. Raftery</i>	62
Comparaison du vérapamil et de la nifédipine dans le traitement de l'angor stable chronique <i>J.R. Dawson, H.H.G. Whitaker et G.C. Sutton</i>	76
Effets antiplaquettaires du vérapamil chez l'homme <i>S. Chierchia, F. Crea, W. Bernini, R. de Caterina, G.F. Gensini et O. Parodi</i>	82
Effets aigus et chroniques du vérapamil dans l'insuffisance coronarienne <i>W. Reiterer</i>	88
Etude phase IV du vérapamil. Efficacité et tolérance dans l'angor d'effort stable (étude multicentrique ouverte de 1 000 patients) <i>P. Jean-Louis</i>	104
Discussion	110
Conclusion <i>A. Barillon</i>	114

Deuxième session: angor instable

Première séance

Rôle du spasme en pathologie coronarienne <i>M.E. Bertrand, J.M. Lablanche et F.A. Thieuleux</i>	119
Faut-il démembrer ou rassembler les « syndromes » de l'angor instable? <i>R.A. Chahine</i>	129
Les tests de provocation: un éclairage possible par la détermination du seuil spastique <i>M. Bory, P. Marie, R. Galaf et M. Bénichou</i>	136
Spasme coronarien à l'effort: traitement par le vérapamil <i>B. Freedman, R.F. Dunn, D.R. Richmond et D.T. Kelly</i>	144
Evaluation du traitement dans l'angine de Prinzmetal par le test à l'ergonovine <i>P. Thérout et D.D. Waters</i>	160

Effets aigus et chroniques du vérapamil dans l'insuffisance coronarienne

W. Reiterer

Polyclinique, Département Médical I, Vienne, Autriche

Introduction

Le vérapamil est un dérivé de la papavérine et s'avère avoir de multiples effets sur le système cardiovasculaire en tant qu'agent antiarythmique [1, 2], anti-angineux [3-5] et antihypertenseur [6]. Les propriétés pharmacologiques du vérapamil sont liées à l'inhibition de l'influx calcique transmembranaire à travers le canal lent [7-9].

Les considérations thérapeutiques ayant pour objectif l'amélioration de la tolérance à l'effort d'un patient coronarien à l'aide d'un traitement anti-angineux, devraient se fonder de préférence sur des informations détaillées concernant le comportement anormal des déterminants de la consommation myocardique d'oxygène afin de pouvoir sélectionner les médicaments ayant l'effet approprié.

La présente étude a été entreprise dans le but d'évaluer les effets à long terme d'une préparation de vérapamil à libération lente avec une posologie individuellement adaptée sur la performance maximale à l'effort limitée par la symptomatologie, et de comparer les effets aigus du vérapamil en intraveineuse (i.v.) avec les résultats d'un traitement chronique sur l'hémodynamique au repos (charge volumétrique) et à l'effort [10, 11].

Patients et méthodes

Vingt patients, quatre femmes et seize hommes, présentant des symptômes persistants de coronaropathie chronique ont participé volontairement à cette étude après une information adéquate. Les crises angineuses à l'effort et les signes électrocardiographiques (ECG) d'une ischémie myocardique limitant

la performance physique, ont été choisis comme critères de sélection. Les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde étaient exclus (Tableau I).

Au cours d'une période de contrôle d'au moins dix jours, le traitement précédent bêta-bloqueur, calcium-bloqueur ou dérivés nitrés retard, fut supprimé. Au besoin, on administra les digitaliques et diurétiques en posologie constante tout au long de la période d'observation. L'administration sublinguale de dinitrate d'isosorbide (5 mg) fut autorisée pour contrôler les douleurs angineuses.

La performance à l'effort fut évaluée sur bicyclette ergométrique. Le procédé était familier aux patients. Le protocole du test était fondé sur le procédé du test rectangulaire-triangulaire (test par paliers de deux minutes, Reiterer 1975), suivant les principes de l'épreuve d'effort maximale en position assise limitée par la symptomatologie [12, 13].

L'analyse de la fonction pulmonaire comprenait le test de la capacité vitale forcée (CVF) avec détermination du débit à 50 % et à 25 % de CVF (analyse du rapport débit-volume) au terme de la période de « wash-out ». Les mesures furent répétées à la fin de la période de traitement à long terme (huit à dix semaines). Les mesures hémodynamiques furent entreprises en semi-décubitus au repos après élévation des jambes et installation sur les pédales de la bicyclette ergométrique (charge volumétrique) et sous des conditions d'effort maximal permanent tolérable pendant l'épreuve ergométrique. Outre les données ergospirométriques (Ergopneumotest avec EDV, Jaeger, RFA) la pression dans l'artère pulmonaire fut déterminée à l'aide d'un cathéter flottant (Plumoflex F-4; calcul électronique des pressions systolique, télédiastolique et moyenne). La pression artérielle périphérique fut mesurée par la méthode auscultatoire. Du sang fut prélevé dans l'artère pulmonaire afin de déterminer la teneur en oxygène du sang veineux mêlé. Le principe direct de Fick fut utilisé pour calculer le débit cardiaque et les paramètres dérivés [14-16].

Au terme de la période de contrôle, les patients étaient soumis à une épreuve d'effort ergométrique après suppression de tout traitement pendant au moins douze heures (contrôle). La période de traitement à long terme comprenait une phase de titrage. La posologie quotidienne de vérapamil à action prolongée (comprimés contenant chacun 120 mg de vérapamil) était ajustée individuellement à intervalles de deux semaines (240-480 mg par jour). Les épreuves d'effort furent répétées au terme de chaque phase de titrage, le matin, deux heures après la prise d'un comprimé de vérapamil à action prolongée. Dès que la dose quotidienne de vérapamil paraissait réduire de façon efficace les symptômes angineux au cours des activités quotidiennes, la période d'observation était prolongée de quatre semaines supplémentaires et les épreuves d'effort répétées. Les patients entrèrent alors dans une période de suivi s'étalant

Tableau I. Hémodynamique au repos (charge volumétrique) et à l'effort (bicyclette ergométrique) chez des patients coronariens ($N = 20$; âge: $58,2 \pm 1,8$; poids: $71,7 \pm 2,0$ kg; taille: $169 \pm 1,7$ cm; charge de travail: $50,8 \pm 4,0$ watts). Effets du vérapamil (10 mg par i.v.) par rapport aux valeurs de contrôle et aux résultats obtenus chez des individus normaux (Témoins: NP = valeurs de référence normales obtenues dans notre laboratoire; $N = 14$; âge moyen 47).

Paramètres	Charge volumétrique			Epreuve dynamique		
	Contrôle	Vérapamil	NP	Contrôle	Vérapamil	NP
Fréquence cardiaque ($\bar{x} \pm \bar{sx}$)	75,9	79,8	77,4	110,6	110,5	100,0
(batt/min)	2,7	2,5	3,3	3,1	3,2	7,7
Pression artérielle moyenne (PAm)	104,7	98,0 ⁺⁺⁺	104,1	119,2	113,2 ⁺⁺⁺	117,0
(mm Hg)	2,5	2,3	3,0	2,7	2,5	3,4
Pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs)	32,1	31,4	28,7	56,2	49,4 ⁺⁺⁺	36,1
(mm Hg)	1,3	1,5	1,6	2,3	2,0	2,2
Pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm)	15,3	14,7	10,9	26,9	23,7 ⁺⁺⁺	13,2
(mm Hg)	0,9	1,0	0,6	1,4	1,5	0,6
Pression diastolique de l'artère pulmonaire (PTDAP)	23,5	22,7	18,9	41,4	36,4 ⁺⁺⁺	24,0
(mm Hg)	1,0	1,3	1,0	2,2	2,0	1,5
Débit cardiaque	6,2	6,8 ⁺⁺	8,02	9,3	9,9 ⁺⁺	13,0
(l/min)	0,33	0,4	0,58	0,4	0,5	0,5
Index cardiaque	3,38	3,78 ⁺⁺	4,15	5,23	5,59 ⁺⁺	6,7
(l/min/m ² KO)	0,2	0,2	0,3	0,2	0,3	0,3
Volume d'éjection systolique	82,5	86,4	103,2	84,9	90,3 ⁺⁺	121
(ml/batt.)	4,7	4,3	5,3	3,9	4,3	7,5
Différence artério-veineuse en oxygène	4,43	3,87 ⁺⁺⁺	4,51	9,5	9,3	8,5
(Vol %)	0,2	0,2	0,3	0,4	0,4	0,4

Index du travail systolique (g · m/m ² KO)	67,6 3,8	65,6 3,5	80,7 5,9	79,1 3,6	80,3 4,1	105,1 7,3
Résistances vasculaires systémiques (dyn. sec. cm ⁻⁵)	1425,7 74,6	1195,7 ⁺⁺ 74,6	1104 70,7	1070,1 62,4	957,4 ⁺⁺⁺ 52,0	732,0 35,8
Résistances vasculaires pulmonaires (dyn. sec. cm ⁻⁵)	322,5 22,6	284,5 ⁺⁺ 25,6	201,5 17,6	385,8 34,1	321,4 ⁺⁺⁺ 29,2	161 12,6
Consommation d'oxygène (l/min)	0,27 0,01	0,26 0,01	0,34 0,02	0,87 0,05	0,91 ⁺⁺⁺ 0,05	1,06 0,04
Volume ventilatoire (l/min)	7,75 0,4	8,72 ⁺⁺ 0,4	8,5 0,4	25,1 1,5	24,6 1,4	25,0 1,0
Saturation en oxygène du sang mêlé (%)	72,9 1,0	75,7 ⁺⁺⁺ 1,0		48,1 1,9	49,1 1,7	

⁺ 2 *p* = 0,10; ⁺⁺ 2 *p* = 0,05; ⁺⁺⁺ 2 *p* = 0,01; test *t*

sur plus d'un an. L'étude de l'effet à court terme sur l'hémodynamique fut effectuée à la fin de la phase supplémentaire d'observation. Après la détermination des données de contrôle (au repos, charge volumétrique, épreuve d'effort constant), les mesures furent répétées dix à quinze minutes après l'administration de vérapamil par voie intraveineuse. Il a été prévu de déterminer à nouveau les données hémodynamiques douze mois plus tard. Les données préliminaires de huit patients sont actuellement disponibles.

L'analyse statistique fut effectuée par un test *t* de Student sur série appariée et corrélations linéaires.

Tous les résultats figurant dans le texte et les tableaux sont exprimés en moyennes $\pm$ écart type.

Résultats

Hémodynamique

La charge volumétrique par modification posturale (élévation des jambes pour les poser sur les pédales de l'ergomètre) provoque un déplacement volumétrique centripète d'environ 200-300 ml de sang. Normalement, le déplacement volumétrique entraîne un accroissement de la pression moyenne dans l'artère pulmonaire allant de $15,0 \pm 1,0$ mm Hg à $18,9 \pm 1,0$ mm Hg.

En comparaison avec les données de personnes normales, les données de contrôle des patients ne révèlent pas d'écart significatif si ce n'est une pression élevée dans la circulation pulmonaire (PAPm, PTDAP) et un débit cardiaque légèrement inférieur (IC, VES).

L'administration de vérapamil à fortes doses (10 mg par i.v.) n'entraîne aucune baisse significative de la pression dans la circulation pulmonaire (PAPm: $-3,6\%$; PTDAP: $-4,0\%$ en moyenne).

La diminution de la pression artérielle moyenne ($-6,5\%$ en moyenne; $2 p < 0,01$) s'accompagne d'une légère augmentation de la fréquence cardiaque ($+5,2\%$) et d'un accroissement considérable du débit cardiaque ($+11,7\%$; $2 p < 0,01$). La diminution de la résistance pulmonaire totale et des résistances vasculaires périphériques, est respectivement de $11,8\%$ ($2 p < 0,05$) et de $16,1\%$ ($2 p < 0,01$).

Les données hémodynamiques de contrôle à l'effort (charge moyenne 51 watts; de 20 à 75 watts) révèlent un état de défaillance circulatoire avec accroissement anormal de l'index de la pression de remplissage du ventricule gauche (PTDAP $+106,9\%$ en moyenne) par rapport aux valeurs normales. Après administration de vérapamil, on n'observe aucun effet à court terme sur la fréquence cardiaque à l'effort, mais une diminution modérée et significa-

tive de la postcharge (PAM: $-5,1\%$; $2 p < 0,01$) et de la pression de remplissage du ventricule gauche (PTDAP: -12% ; $2 p < 0,01$).

L'accroissement du débit cardiaque provoqué par l'augmentation du volume d'éjection systolique ($+6,4\%$; $2 p < 0,05$) s'accompagne d'une baisse des résistances vasculaires périphériques ($-10,5\%$; $2 p < 0,01\%$) et pulmonaires ($-16,7\%$; $2 p < 0,01\%$).

La consommation d'oxygène augmente légèrement et la ventilation-minute demeure inchangée (Tableau I).

La figure 1 donne les données individuelles de l'index cardiaque et de la PTDAP (index de la pression de remplissage du ventricule gauche). Même chez les patients présentant une pression de remplissage élevée, (PTDAP > 28 mm Hg), le vérapamil entraîne un décalage de la courbe de fonction vers la gauche et vers le haut. Le vérapamil n'aggrave pas la fonction myocardique à l'effort.

Les figures 2 et 3 représentent les données préliminaires de huit patients coronariens en traitement chronique avec du vérapamil retard (comprimés 360 mg par jour) pendant une période s'échelonnant sur au moins douze mois. Si l'on compare avec les valeurs de contrôle, on note un net renforcement des effets sur la pression dans le lit vasculaire artériel (PAM: $-8,0\%$;

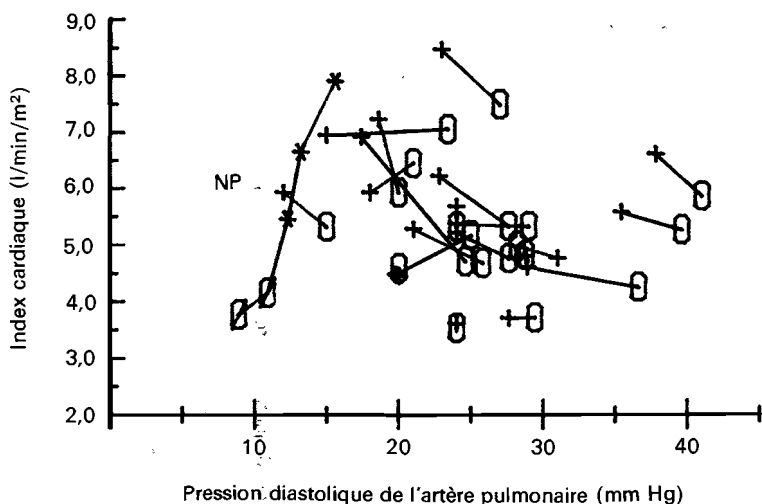


Figure 1. Courbes individuelles de la fonction myocardique à l'effort (PTDAP par rapport à IC). Effets à court terme du vérapamil (+), contrôle (O). Les valeurs normales sont indiquées par témoins (au repos, charge volumétrique, intensités de l'effort 20, 50 et 100 watts). N=20.

2 $p < 0,10$), et pulmonaire (PAPm: $-9,5\%$; 2 $p < 0,10$; PTDAP: $-17,0\%$; 2 $p < 0,05$), et sur la capacité de transport volumétrique à l'effort (CI: $+18,1\%$; 2 $p < 0,10$).

Pendant le chargement volumétrique, la diminution de la pression de l'artère pulmonaire (PAPm: $-10,0\%$; NS; PTDAP: $-13,9\%$; NS) vient s'ajouter aux modifications induites par l'administration aiguë du vérapamil (par i.v.). Ces résultats suggèrent un effet modéré sur la capacitance veineuse au cours d'un traitement à long terme par le vérapamil.

Epreuve d'effort ergométrique (épreuve d'effort progressif, position assise)

Les données portent sur 19 patients car un patient du sexe masculin fut exclu de l'étude à la suite d'un infarctus du myocarde non transmural et non compli-

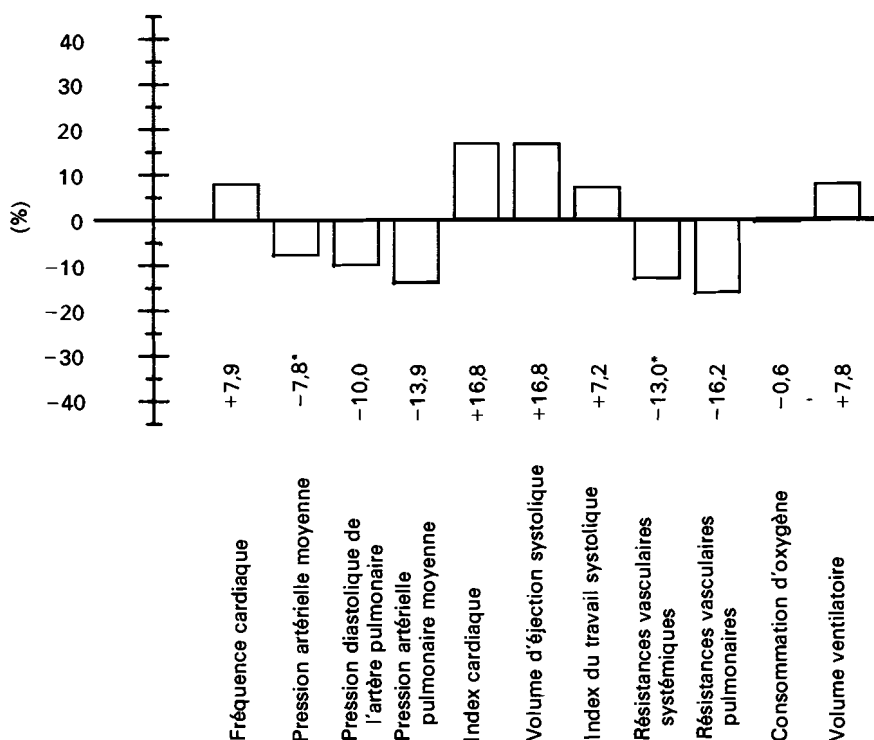


Figure 2. Données préliminaires des effets à long terme du vérapamil (isoptine retard 360 mg par jour) sur l'hémodynamique pendant la charge volumétrique. Ecart moyen (%) par rapport aux valeurs de contrôle après douze mois de traitement.

qué intervenu au cours de la première période de titrage (240 mg par jour de vérapamil à action prolongée). Au terme de la période de contrôle, la charge de travail maximale atteinte est faible (90,5 W en moyenne; 60,1% de la charge maximale prévue). L'apparition de réactions anormales (sous-décalage du segment ST supérieur à 0,10 mV en une dérivation précordiale) intervient à 65,6+4,9 W (43,5% de la charge maximale prévue). D'une façon générale on peut dire que la régulation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle des patients s'inscrit dans des marges normales. Au cours de la période de titrage, seuls six patients durent augmenter la dose journalière de vérapamil qui passa à 480 mg par jour afin de réduire de façon suffisante l'angor se manifestant au cours des activités de la vie de tous les jours. Ils durent en outre prendre occasionnellement des dérivés nitrés à action rapide.

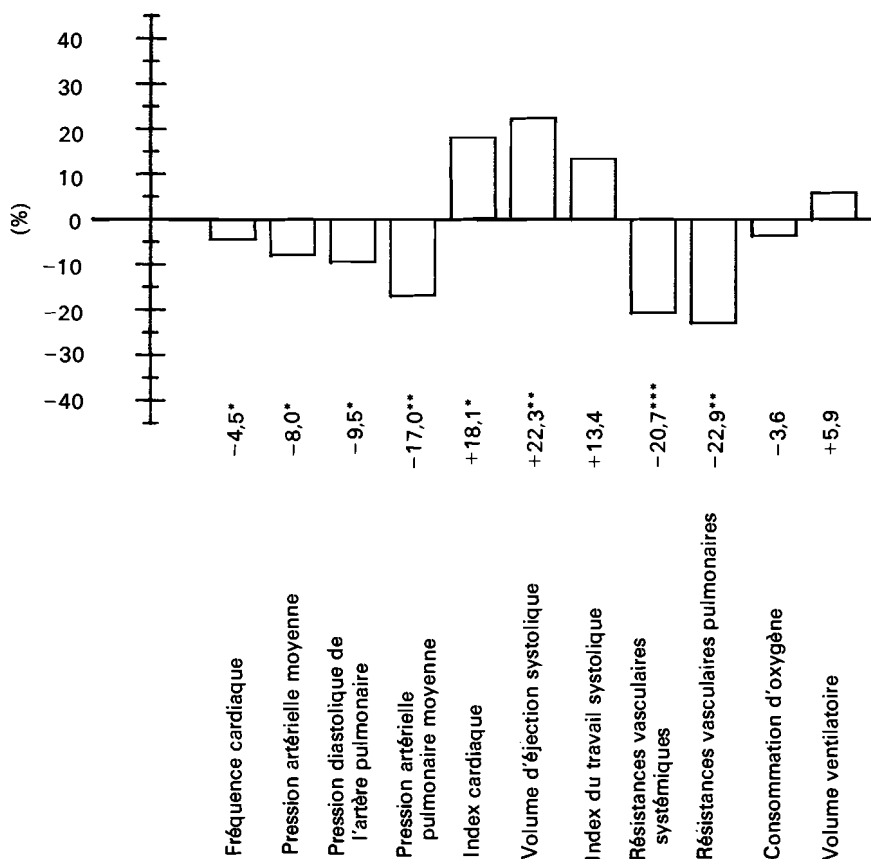


Figure 3. Données préliminaires des effets à long terme du vérapamil (isoptine retard 360 mg par jour) sur l'hémodynamique pendant le travail. Ecart moyen (%) par rapport aux valeurs de contrôle après douze mois de traitement.

Si l'on compare le rendement cardiaque ($\text{Watt} \times \text{min}$) et la charge de travail maximale avec le dosage journalier de vérapamil, on note un accroissement significatif de la capacité de travail. Après une période de traitement d'environ deux mois, le rendement cardiaque s'accroît de 41,7% en moyenne. L'apparition de réactions anormales (sous-décalage du segment ST en fonction de l'intensité de l'effort) se déplace vers des intensités d'effort plus élevées (C: 65,5% + 7,1 W; + 22,5%; 2 $p < 0,05$) et la charge de travail maximale augmente de 20,6% (C: $90,5 \pm 4,8$ W; LT: $109,2 \pm 6,1$ W; 2 $p < 0,01$). Afin de valider les effets du vérapamil retard, il est plus approprié de comparer les données concernant le sous-décalage du segment ST, la fréquence cardiaque et la pression artérielle systolique avec les intensités de travail sub-maximales tolérées pendant deux minutes ($80,3 \pm 4,5$ W). Au cours d'un traitement à long terme avec du vérapamil à dose moyenne de 400 mg par jour, le sous-décalage du segment ST est réduit de $0,21 \pm 0,02$ mV à $0,13 \pm 0,02$ mV (− 36,2%; 2 $p < 0,05$). La fréquence cardiaque baisse de 7,4% en cours d'effort, mais la pression artérielle systolique n'est en moyenne pas affectée (− 2%; Fig. 4). Au repos, la pression artérielle systolique est réduite de manière significative (− 7,9%;

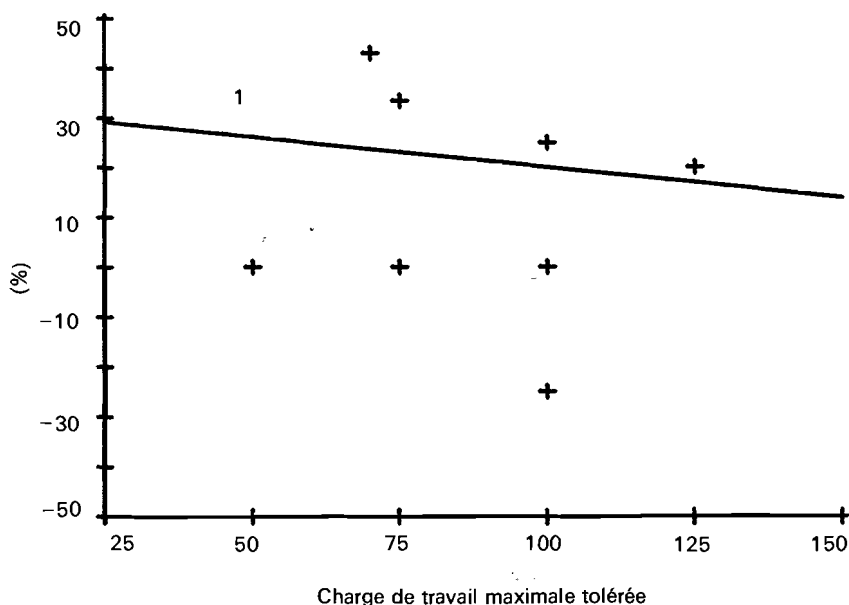


Figure 4. Analyse de la corrélation des variations (%) de la charge d'effort maximale après traitement à long terme (huit à dix semaines) en fonction des valeurs de contrôle ($r = 0,15$, $N = 19$).

Tableau II. Effets du vérapamil sur l'épreuve d'effort ergométrique progressive (épreuve par paliers de deux minutes). Comparaison entre les périodes de contrôle, de titrage et de traitement à long terme.

Paramètres		Vérapamil (comprimés à 120 mg)				LT ¹
		Contrôle	2 × 1 compr.	3 × 1 compr.	4 × 1 compr.	
		N = 18/19	N = 18	N = 19	N = 6	N = 19
Rendement cardiaque (Watt × min)	$\bar{x}$	381,05	487,9	502,5	473,3	539,9
	$s\bar{x}$	33,1	49,0	47,3	98,0	52,0
	I/C		+22,8%	+31,9%	+46,4%	+41,7%
	2 p		++	+++	+	+++
Charge de travail maximale tolérée (Wattmax)	$\bar{x}$	90,5	104,2	105,3	95,8	109,2
	$s\bar{x}$	4,8	6,2	5,3	11,9	6,1
	I/C		+10,6%	+16,3%	+21,1%	+20,6%
	2 p		+	+++	+	+++
Sous-décalage du segment ST (≥ 0,1 mV)	$\bar{x}$	65,5	81,7	75,0	62,5	80,3
	$s\bar{x}$	4,9	7,1	5,1	8,5	5,6
	I/C		+20,0%	+14,5%	+17,2%	+22,5%
	2 p		+	+	NS	++
Sous-décalage maximal du segment ST (mV)	$\bar{x}$	0,25	0,19	0,21	0,20	0,20
	$s\bar{x}$	0,03	0,03	0,02	0,06	0,02
	I/C		-21,6%	-18,7%	-35,1%	-20,8%
	2 p		++	+	+	+
Sous-décalage du segment ST dans une dérivation précordiale (mV)	$\bar{x}$	0,21	0,13	0,14	0,18	0,13
	$s\bar{x}$	0,02	0,02	0,02	0,04	0,02
	I/C		-36,8%	-33,7%	-29,0%	-36,2%
	2 p		++	++	+	++
Fréquence cardiaque (batt/min)	$\bar{x}$	128,0	121,3	117,7	111,3	118,6
	$s\bar{x}$	4,3	4,0	3,6	8,6	3,4
	I/C		-5,5%	-8,0%	-4,0%	-7,4%
	2 p		++	+++	NS	+++
Pression artérielle systolique (mm Hg)	$\bar{x}$	158,4	160,3	152,4	146,7	155,3
	$s\bar{x}$	4,9	5,5	5,4	8,4	4,8
	I/C		-0,5%	-3,8%	+3,5%	-2,0%
	2 p		NS	NS	NS	NS
Fréquence cardiaque maximale (batt/min)	$\bar{x}$	134,3	129,9	130,1	121,8	132,4
	$s\bar{x}$	4,1	4,4	4,3	10,1	4,2
	I/C		-2,7%	-3,1%	-1,6%	-1,4%
	2 p					
Pression artérielle systolique maximale (mm Hg)	$\bar{x}$	162,1	166,7	167,6	160,0	163,4
	$s\bar{x}$	5,1	5,9	5,9	8,6	6,0
	I/C		+1,4%	+3,4%	+11,6%	+0,8%
	2 p		NS	NS	NS	NS
Fréquence cardiaque au repos (batt/min)	$\bar{x}$	81,4	78,4	76,4	78,7	74,5
	$s\bar{x}$	3,9	3,9	2,8	4,5	3,3
	I/C		-2,4%	-6,2%	-1,1%	-8,5%
	2 p		NS	NS	NS	NS
Pression artérielle systolique au repos (mm/Hg)	$\bar{x}$	136,1	132,2	126,8	115,8	125,3
	$s\bar{x}$	3,6	4,2	4,1	9,5	4,7
	I/C		-3,8%	-6,8%	-11,5%	-7,9%
	2 p		NS	++	NS	++

C = contrôle; I = traitement; + 2 p = 0,05; ++ 2 p = 0,01; +++ 2 p = 0,001; NS = non significatif. Les données de l'effort constant se rapportent à la deuxième minute à 80,3 (4,5) watts. ¹ Dosage moyen 400 mg par jour de vérapamil retard.

$2p < 0,05$), la fréquence cardiaque diminue de 8,5% (NS; Tableau II). Une analyse de régression linéaire fut effectuée afin de savoir si l'on pouvait établir un rapport entre la diminution de la fréquence cardiaque et de la pression sanguine systolique au cours de l'effort et les données de contrôle. Comme l'indiquent les figures 5 et 6, il existe une corrélation positive entre la diminution (%) de ces données au cours du traitement à long terme avec le vérapamil et les valeurs de contrôle. Plus les valeurs à l'effort de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque sont élevées, plus ces déterminants primaires de la consommation d'oxygène du myocarde sont réduits par le vérapamil. L'accroissement (%) de la charge de travail maximale ne dépend pas des valeurs de contrôle de l'intensité du travail ($r=0,15$; Fig. 4).

L'estimation subjective de l'angor (de 0 à V) décroît de $2,7 \pm 0,3$ à $1,5 \pm 0,4$ ($-47,0\%$; $2p < 0,01$). Sous vérapamil, dix patients (10/19; C: 4/19) ne présentent plus de symptômes angineux et pour quatre d'entre eux (4/19; C: 0/19) il n'y a plus de sous-décalage ischémique du segment ST à l'effort. Chez les autres patients (9/19), le seuil de survenue de l'angor se déplace de $66,1 \pm 7,6$ à $91,7 \pm 7,2$ W ($+38,7\%$; $2p < 0,01$).

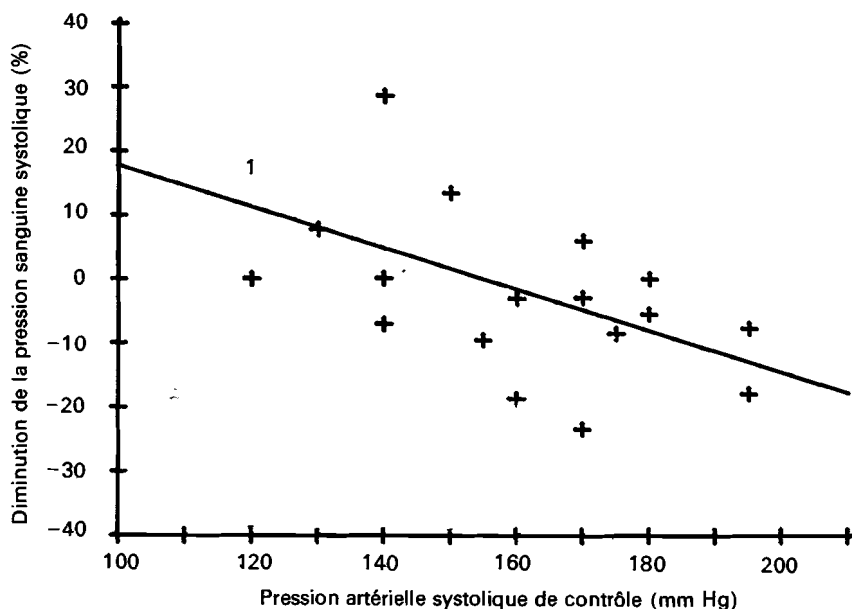


Figure 5. Analyse de la corrélation entre les variations relatives (%) de la pression artérielle systolique après traitement à long terme (huit à dix semaines) et les données de contrôle à charges comparables.

Fonction pulmonaire

Les données de contrôle de l'analyse débit-volume au cours du test de la capacité vitale forcée révèlent un volume de capacité vitale normal ($CVF = 3,69 \pm 0,17$ l) avec des valeurs de débit légèrement en-deçà des valeurs de référence (débit -25% $CVF = 1,38 \pm 0,14$ l/sec; débit: -50% $CVF = 3,64 \pm 0,3$ l/sec). Après une période de traitement de deux mois avec le vérapamil, aucune modification significative n'intervient ($CVF: +2,1\%$; débit: $-25\%/50\%$ $CVF: -9,1\%/-0,1\%$ en moyenne).

Discussion

Pour quantifier les effets d'un agent pharmaceutique sur la fonction cardiopulmonaire dans les conditions pathologiques, il importe de déterminer avec précision la capacité fonctionnelle du patient, de préférence en termes d'écart absolu ou relatif de la réponse normale à l'effort physique étant donné que les mesures au repos sont moins significatives, le degré de réversibilité de la performance fonctionnelle anormale doit être évalué. D'une part, l'efficacité du traitement dépendra de la capacité du médicament à induire, des modifica-

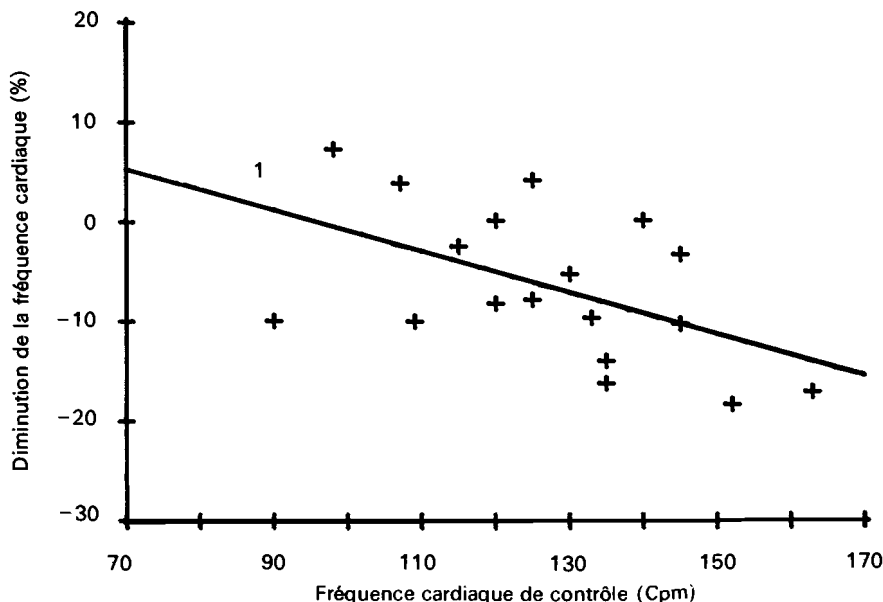


Figure 6. Analyse de la corrélation entre les variations relatives (%) de la fréquence cardiaque après traitement à long terme (huit à dix semaines) et les valeurs de contrôle à charges comparables.

tions dans le schéma fonctionnel cardio-pulmonaire et, d'autre part, toute lésion organique persistante avec perte de capacité fonctionnelle est peu susceptible d'être modifiée du tout. Enfin, il ne faut pas seulement évaluer les effets à court terme (i.v.), mais surveiller également les effets à long terme : l'administration à court terme ne peut prévoir ni les avantages ni les inconvénients d'un médicament sur l'interdépendance fonctionnelle de divers systèmes organiques, ni les mécanismes d'adaptation induits.

Pour l'étude de l'effet à court terme, nous avons utilisé une dose unique élevée (10 mg i.v.; 0,14 mg/kg de poids corporel) de vérapamil, étant donné qu'il se produit un métabolisme intense de premier passage. L'effet hypotenseur de cet inhibiteur calcique (vérapamil) est de courte durée (maximal entre cinq et dix minutes), l'effet dromotrope négatif est plus soutenu (maximal à quinze minutes). Au cours d'un traitement à long terme par voie orale, la durée de l'élimination est prolongée et à en juger par l'effet dromotrope négatif de la préparation de vérapamil retard, (comprimés de 120 mg) sa durée d'action est de quatorze heures [11, 17-20].

Pendant l'étude de l'effet à court terme, les mesures furent effectuées entre dix minutes (charge volumétrique) et quinze minutes (hémodynamique à l'effort) après l'administration du vérapamil par i.v. Les données hémodynamiques révèlent une légère réduction de la postcharge, un accroissement du débit cardiaque et une diminution des résistances vasculaires périphériques et pulmonaire totales, au repos. Il n'existe pas de preuve évidente d'une augmentation de la capacitance veineuse centrale lors d'une charge volumétrique par modification posturale étant donné que la pression du lit vasculaire pulmonaire (appréciée par la pression artérielle pulmonaire moyenne) ne décroît que très modérément ($-3,6\%$; NS). Chez les patients présentant une coronaropathie associée à une pression de remplissage ventriculaire gauche considérablement élevée (index PTDAP) à l'effort, nous n'avons observé aucun accroissement anormal de la PTDAP après le vérapamil. La performance fonctionnelle à l'effort de tous les patients s'améliore. L'administration de vérapamil par voie intraveineuse provoque une légère réduction de la postcharge. La dépression ischémique de la performance myocardique des patients coronariens diminue en raison de l'accroissement du débit cardiaque et de la diminution de la pression de remplissage ventriculaire gauche. Au cours d'une phase de titrage avec dosage ajusté individuellement, l'intensité de travail maximale pendant l'épreuve d'effort maximal limitée par la symptomatologie augmente de façon constante. Une posologie moyenne par voie orale de 400 mg par jour de vérapamil retard fait disparaître les symptômes d'angor au cours des activités quotidiennes chez les patients coronariens. L'utilité d'une posologie similaire (360 mg par jour) a été prouvée par des épreuves d'effort graduées [5].

En raison de l'estimation subjective de la tolérance des activités quotidiennes, la posologie de vérapamil a du être augmentée pour six patients seulement (6/19). L'analyse rétrospective de la gravité des réactions anormales à l'effort physique (défaillance circulatoire, augmentation de la pression de remplissage ventriculaire gauche, sous-décalage du segment ST, survenue d'angor, rendement cardiaque total et régulation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle à l'effort) ne constitue pas une explication convaincante ni une justification de la nécessité d'augmenter la dose de vérapamil retard. Le taux plasmatique n'est pas représentative de la concentration globale du médicament au cours de la journée. L'appréciation clinique est un meilleur guide thérapeutique que les taux plasmatiques [19].

Aucun des patients ne présenta de manifestations cliniques d'insuffisance cardiaque congestive. L'analyse répétée de l'ECG au repos et à l'effort ne révéla aucun trouble de la conduction tel que bloc sino-auriculaire ou auriculo-ventriculaire.

A des intensités d'effort submaximales, une diminution considérable du sous-décalage ischémique du segment ST fut observée. Pendant l'épreuve d'effort ergométrique progressive en position assise, le travail externe du cœur est réduit par une chute de la fréquence cardiaque à l'effort ($-7,4\%$). Cette baisse de la fréquence cardiaque à l'effort ($r = 0,53$) et de la pression artérielle systolique ($r = 0,71$) sont en corrélation positive avec les valeurs préthérapeutiques. Cependant, on ne peut pas établir de rapport entre l'amélioration de la capacité d'effort et le niveau préthérapeutique de la charge d'effort maximale (watts). Trois patients de sexe masculin (3/19) furent incapables d'atteindre des intensités d'effort plus élevées (C: 50, 75 et 100 watts, 36,2%, 71,4% et 62,9% respectivement de la charge maximale prévue) et un patient de sexe féminin présenta une régression (diminution de 100 watts — 84,7% de la charge maximale prévue — à 75 watts). Malgré l'absence d'augmentation de l'intensité d'effort maximale, tous ces patients ont vu disparaître leur angor au cours des activités quotidiennes.

Dix neuf patients entrèrent dans la période d'observation à long terme suivant la période de titrage. En ce moment, les données préliminaires concernant l'hémodynamique à l'effort sont disponibles pour huit patients. Des mesures invasives furent effectuées deux heures après la prise d'une dose unique de vérapamil retard (120 mg; dosage moyen 360 mg par jour). En comparaison avec les données de l'effet à court terme qui avait été évalué douze mois auparavant, on note d'une part une nouvelle amélioration de la performance myocardique en ce qui concerne l'augmentation du débit cardiaque et la diminution de la postcharge et d'autre part, une baisse modérée de la fréquence cardiaque à l'effort. Les paramètres dérivés des résistances vasculaires péri-

phériques et des résistances pulmonaires diminuent respectivement de $-20,7\%$ ($2 p < 0,01$) et de $22,9\%$ ($2 p < 0,05\%$). En outre, les données hémodynamiques lors de la surcharge volumétrique révèlent un degré modéré de séquestration veineuse pendant le traitement à long terme avec le vérapamil. Après une période de traitement de six à huit semaines, on n'observe aucune altération des débits expiratoires. Dans le cas de patients coronariens avec bronchopneumopathie obstructive, le vérapamil est peu susceptible d'aggraver le rapport débit-volume [21]. Le vérapamil, calcium-bloqueur, ne provoque pas de dépression de la performance myocardique chez des patients coronariens étant donné que ses propriétés vasodilatatrices compensent largement toute diminution intrinsèque de la contractilité [22, 23].

Dans les études expérimentales et chez l'animal, des effets médicamenteux peuvent être produits à des concentrations plasmatiques auxquelles il est peu probable que se produisent des effets déprimeurs myocardiques [24]. Ce vasodilatateur puissant des artères coronaires et systémiques améliore l'état des coronariens avec angor stable et vasospastique ainsi que celui des patients avec une hypertension artérielle associée [6, 25-27].

Bibliographie

1. Bender F., Bachour G. et Gradaus D. (1980): Behandlung von Herzrhythmusstörungen und Hypertonien mit Calciumantagonisten. Dans: *Calcium-Antagonismus*, p. 114. Réds: A. Fleckenstein et H. Roskamm. Berlin: Springer Verlag.
2. Seipel L. et Breithardt (1980): Effects of Calcium-Antagonists on Automaticity and Conduction in Man. Dans: *Calcium-Antagonismus*, p. 87. Réds: A. Fleckenstein et H. Roskamm. Berlin: Springer Verlag.
3. Ferlinz J., Turbow M.E. et Aronow W.S. (1980): Myocardial metabolism and anginal threshold in coronary disease after verapamil administration. *Clin. Invest. Med.*, 3, 101.
4. Singh B.N. et Roche A.H.G. (1977): Effects of intravenous verapamil on hemodynamics in patients with heart disease. *Am. Heart J.*, 94, 593.
5. Subramanian V.B., Lahiri A., Paramasivan R. et Raftery E.B. (1980): Verapamil in chronic stable angina. A controlled study with computerised multistage treadmill exercise. *Lancet*, I, 841.
6. Storstein L., Midtboe K., Hals D. et Myhre E. (1981): Antihypertensive effect of verapamil in relation to plasma concentrations of verapamil and its active metabolite norverapamil. *Curr. Ther. Res.*, 29, 112.
7. Fleckenstein A. (1975): Fundamentale Herz- und Gefäßwirkungen Ca-antagonistischer Koronartherapeutika. *Med. Klin.*, 70, 1665.
8. Antmann M.E., Stone P.H., Muller J.E. et Braunwald E. (1980): Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders. Part I: basic and clinical electrophysiologic effects. *Ann. Intern. Med.*, 93, 875.
9. Stone H.P., Antman E.M., Muller J.E. et Braunwald E. (1980): Calcium channel

- blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders, Part II: hemodynamic effects and clinical applications. *Ann. Intern. Med.*, 93, 886.
10. Mayer D., Raschack M. et Kesselring K. (1975): Entwicklung einer oralen Retardform von Verapamil und Pruefung der Resorption am narkotisierten Hund. *Drug Res.*, 25, 1272.
 11. Schlepper M., Thormann J. et Schwarz F. (1975): The pharmaco-dynamics of orally taken verapamil and verapamil retard as judged by their negative dromotropic effects. *Drug Res.*, 25, 1452.
 12. Reiterer W. (1975): Methodik eines rektangulaer-trianguelaeren Belastungstestes. *Herz Kreisl.*, 7, 457.
 13. Reiterer W. (1976): Evaluation of physical performance by rectangular-triangular bicycle ergometry and computer assisted ergospirometry. *Basic Res. Cardiol.*, 71, 482.
 14. Reiterer W. (1976): Computer assisted evaluation of ergospirometric parameters and central hemodynamics in exercise testing. Dans: *Proceedings Computers in Cardiology St. Louis*. IEEE Catalog No. 76CH1160-1C, 265.
 15. Reiterer W., Nissel H. et Czitober H. (1975): Haemodynamik des Lungenkreislaufes im hoeheren Alter. Arbeitsgemeinschaft f. klin. Atem-physiologie. *Tagungsbericht Graz 156*.
 16. Reiterer W. (1980). Long-term effects of the calcium-antagonist fendiline on exercise performance in coronary heart disease. *Drugs Exp. Clin. Res.*, 6, 177.
 17. Newman R.K., Bishop V.S., Petersen D.F., et coll. (1977): Effect of verapamil on left ventricular performance in conscious dogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 201, 723.
 18. Eichelbaum M., Birkel P., Grube E. et coll. (1980): Effects of verapamil on P-R-intervals in relation to verapamil plasma levels following single i.v. and oral administration and during chronic treatment. *Klin. Wochenschr.*, 58, 919.
 19. Eichelbaum M., Somogy A., von Unruh G.E., et coll. (1981): Simultaneous determination of the intravenous and oral pharmacokinetic parameters of D,L-verapamil using stable isotope-labelled verapamil. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 19, 133.
 20. Schwartz J.B., Keefe D.L., Kristen E., et coll. (1982): Prolongation of verapamil elimination kinetics during chronic oral administration. *Am. Heart J.*, 104, 198.
 21. Dosman A.J. et Cotton D.J. (1981): Interpretation of tests of early lung dysfunction. *Chest*, 79, 261.
 22. Ferlinz J., Easthope J.L. et Aronow W.S. (1979): Effects of verapamil on myocardial performance in coronary disease. *Circulation*, 59, 313.
 23. Kieval J., Kirsten E.B., Kessler K.M., et coll. (1982): The effects of intravenous verapamil on hemodynamic status of patients with coronary artery disease receiving propranolol. *Circulation*, 65, 653.
 24. Mangiardi L.M., Hartman R.J., Mc Allister R.G. et coll. (1978): Electrophysiologic and hemodynamic effects of verapamil. Correlation with plasma drug concentrations. *Circulation*, 57, 366.
 25. Freedman B., Dunn R.F., Richmond D.R. et coll. (1981): Coronary artery spasm during exercise: treatment with verapamil. *Circulation*, 64, 68.
 26. Maseri A. et Chierchia S. (1981): Pathophysiology of angina as a basis for treatment. Dans: *Calcium Antagonism in Cardiovascular Therapy. Experience with Verapamil*, p. 111. Réds: A. Zanchetti et K.M. Krikler. Amsterdam: Excerpta Medica.
 27. Maseri A., Severi S., Parodi O. et coll. (1980): Application of calcium antagonists in patients with vasospastic angina pectoris. Dans: *Calcium-Antagonismus*, p. 243. Réds: A. Fleckenstein et H. Roskamm. Berlin: Springer Verlag.