

**Bibliothèque
et Archives
nationales**

Québec



Le présent fichier est une publication en ligne reçue en dépôt légal, convertie en format PDF et archivée par Bibliothèque et Archives nationales du Québec. L'information contenue dans le fichier peut donc être périmée et certains liens externes peuvent être inactifs.

Version visionnée sur le site Internet d'origine le 15 novembre 2013.

Section du dépôt légal

Notre coffre à outils

Francine Lussier-Labelle

Chaque pharmacien possède un coffre à outils. Dans le milieu hospitalier, nous pouvons même dire que nous en traînons deux. Le premier se trouve dans nos poches de sarrau : de nombreux livres et tableaux de références. Le deuxième est virtuel. Le contenu de ce dernier augmente quotidiennement : l'acquisition de nouvelles connaissances, de nouvelles expériences, les résultats de nos relations avec nos patients et les autres intervenants, notre façon d'être et de faire, bref nos compétences et nos aptitudes.

Le pharmacien est un humain, et l'humain par définition est influençable, par son entourage, ses collègues, les conférenciers qu'il entend, les représentants pharmaceutiques, le gouvernement, les directions d'établissements et les patients. Tous ces rapports humains modulent notre coffre à outils.

Comme bien souvent dans la vie, le coffre grossit chaque jour : on ajoute une nouvelle information, une nouvelle approche avec un patient difficile... Mais on ne fait pas souvent le ménage. Aujourd'hui, le coffre à outils du pharmacien déborde.

Notre conception de l'éthique, de la morale et les valeurs de la pratique de pharmacie se retrouvent quelquefois au fond de ce coffre. Il faut retrouver cet outil précieux, le dépoussiérer et le placer au-dessus des autres outils. Il contient nos obligations envers le patient, le public et la profession. Le code de déontologie est un outil qui doit faciliter, aider et préciser les responsabilités et les devoirs de tout professionnel.

L'Ordre des pharmaciens du Québec entreprend une vaste consultation sur le nouveau code de déontologie. Cette consultation nous permettra de faire le ménage de notre coffre. Ces discussions touchent tout le monde : du jeune pharmacien récemment gradué au plus expérimenté, du clinicien au gestionnaire, de la pratique privée à la pratique en établissement. Nous devons tous et toutes y réfléchir et y participer.

La profession de pharmacien doit retrouver sa crédibilité et la confiance du public. Nous devons retrouver une fierté à nous nommer au téléphone comme pharmacien, pharmacienne et à signer notre nom suivi du mot pharmacien, pharmacienne sur tous nos documents.

La révision du code de déontologie, un événement majeur pour la profession.

Francine Lussier-Labelle, B. Pharm., D. Ph., est chef du département de pharmacie à la Cité de la santé de Laval et présidente du conseil d'administration de l'A.P.E.S.

La prise de vitamine E prévient-elle le cancer et les événements cardiovasculaires? L'étude HOPE-TOO

Thanh Thao Ngo

Titre : Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer. JAMA 2005; 293:1338-47

Auteurs : Lonn E, Bosch J, Yusuf S, Sheridan P, Pogue J, Arnold JM, et coll. pour le Heart Outcomes Prevention Evaluation et Heart Outcome Prevention Evaluation - The Ongoing Outcomes Trials Investigators.

Commanditaires : L'étude a été commanditée par les compagnies Aventis Pharmaceuticals et King Pharmaceuticals ainsi que la Natural Source Vitamin E Association.

Les commanditaires ne détenaient aucun rôle dans le développement du devis de l'étude, dans l'analyse et l'interprétation des résultats ou dans la rédaction de l'article.

Cadre de l'étude : Extension de l'étude HOPE. Parmi les 257 centres ayant recruté 9 541 patients durant l'étude HOPE, 174 centres regroupant 7 030 patients ont accepté de participer à l'étude HOPE-TOO. Le recrutement s'est déroulé entre avril 1999 et mai 2003.

Devis : L'étude HOPE fut un essai clinique randomisé, à double-insu, contrôlé avec placebo avec plan factoriel deux par deux (soit vitamine E contre placebo et ramipril contre placebo). Lors de la clôture de l'étude HOPE, tous les centres étaient invités à participer à la continuation de l'étude, soit l'étude HOPE-TOO. Pendant la première année, quatre visites de suivi étaient prévues, soit à la semaine 12 et aux 6^e, 9^e et 12^e mois. Ensuite, les visites étaient effectuées aux six mois.

Patients :

Critères d'inclusion :

- Âgés de plus de 55 ans
- Maladie coronarienne ou artérielle périphérique
- Accident vasculaire cérébral antérieur
- Diabète plus un autre facteur de risque cardiovasculaire

Critères d'exclusion :

- Insuffisance cardiaque
- Fraction d'éjection inférieure à 40 %
- Hypertension non contrôlée
- Néphropathie
- Infarctus du myocarde ou AVC dans les quatre semaines précédentes
- Revascularisation planifiée
- Prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou de vitamine E

Interventions : L'étude HOPE avait initialement évalué une haute dose de vitamine E de source naturelle (400 unités par jour) contre placebo ainsi que de ramipril (10 mg par jour) contre placebo. Compte tenu des bénéfices démontrés avec le ramipril, ce bras de l'étude a été éliminé pour l'étude HOPE-TOO et un traitement avec un IECA a été recommandé chez tous les patients.

Durant l'étude HOPE-TOO, 3 994 participants ont accepté de poursuivre leur traitement quotidien de vitamine E (400 UI) ou placebo.

Points évalués : L'événement primaire comprenait une combinaison des issues suivantes : incidence d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, de décès d'une cause cardiovasculaire, de cancer et de décès d'un cancer. Ces issues ont également été évaluées séparément.

Les objectifs secondaires étaient composés de plusieurs issues : mortalité de toute cause, hospitalisation pour angine instable, revascularisation, amputation d'un membre, hospitalisation pour insuffisance cardiaque avec

Thanh Thao Ngo, B. Pharm, M. Sc., est pharmacienne au département de pharmacie de l'Hôpital pour enfants de Montréal du Centre universitaire de santé McGill.



Aventis est fière d'accorder son soutien à la publication des Chronique Évaluation critique de la documentation scientifique de PHARMACTUEL.

signes cliniques ou radiologiques de congestion et développement d'insuffisance cardiaque nécessitant ou non une hospitalisation.

Résultats : Aucune différence statistiquement significative dans l'incidence de cancer et de décès par cancer chez tous les patients de l'étude HOPE et chez les patients ayant poursuivi leur traitement durant l'étude HOPE-TOO, ni dans l'incidence des événements cardiovasculaires des issues primaires, qu'ils soient évalués en combinaison ou séparément.

Par contre, lors de l'analyse primaire, qui incluait tous les patients de l'étude HOPE ainsi que les patients de l'étude HOPE-TOO, l'incidence d'insuffisance cardiaque a été plus élevée chez les patients assignés à la vitamine E (13,5 % contre 12,1 % avec placebo, $p = 0,03$). L'incidence d'hospitalisation causée par une insuffisance cardiaque

était également plus élevée chez les patients ayant reçu de la vitamine E (5,0 % contre 4,1 % avec placebo, $p = 0,045$).

Cette différence était encore plus importante lors de l'analyse de sensibilité qui n'incluait que les patients ayant poursuivi leur traitement dans l'étude HOPE-TOO. Ainsi, l'incidence d'insuffisance cardiaque s'élevait à 14,7 % chez les patients qui prenaient de la vitamine E contre 12,6 % chez les patients du groupe placebo ($p = 0,007$). De plus, l'incidence d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque était de 5,8 % dans le groupe avec la vitamine E et de 4,2 % dans le groupe placebo ($p = 0,002$).

Conclusions : Les auteurs ont conclu que la prise de vitamine E à long terme ne prévenait pas le cancer ni des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients avec une histoire de maladie vasculaire ou de diabète, mais elle pouvait augmenter le risque d'insuffisance cardiaque.

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupes de traitement?	OUI.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? Le suivi des patients a-t-il été complété?	OUI. L'analyse primaire des participants de HOPE-TOO incluait les données de tous les patients de l'étude HOPE. L'analyse de sensibilité n'a considéré que les participants des centres qui ont accepté de participer à la continuation de l'étude HOPE. Le suivi des patients de cette étude était en moyenne de 7,2 ans. Les données finales ont été obtenues chez 4 724 des 4 732 participants (99,8 %) qui ont participé à la continuation de l'étude.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?	OUI. Le principe d'intention de traitement a été respecté par les auteurs.
Les traitements ont-ils été à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel impliqué?	OUI. De plus, les capsules de vitamine E et de placebo étaient conditionnées par la même compagnie afin qu'elles ne soient pas identifiables. Il n'y a eu aucun effet secondaire ou paramètre physiologique qui aurait pu permettre d'identifier le groupe auquel le participant était assigné.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?	OUI. Les groupes étaient similaires au début de l'étude HOPE ainsi que de l'étude HOPE-TOO. Également, les caractéristiques des participants de l'étude de continuation étaient similaires à celles de la population entière de l'étude HOPE.
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche?	OUI. Le profil d'utilisation de médication concomitante était comparable.

Quels sont les résultats?

Effets sur l'incidence de cancer

Lors de l'analyse primaire, l'incidence de cancer était de 11,6 % chez les patients assignés à la vitamine E alors qu'elle était de 12,3 % chez les patients ayant reçu le placebo ($p = 0,3$; intervalle de confiance 0,84-1,06). Les résultats étaient semblables lors de l'analyse de sensibilité (13,2 % chez les patients recevant de la vitamine E contre 13,7 % chez les patients assignés au placebo, $p = 0,5$; intervalle de confiance : 0,84-1,09). La prise de vitamine E pour une durée médiane de 7,2 ans ne semblait donc pas démontrer d'impact relativement à l'incidence de cancer.

Effets sur les issues cardiovasculaires

La prise de vitamine E n'a pas eu d'effet significatif sur l'incidence d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, de mortalité cardiovasculaire, de revascularisation et de mortalité totale. Par contre, chez les patients assignés à la vitamine E, il y a

eu une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque, une issue secondaire de l'étude. Ainsi, l'incidence d'insuffisance cardiaque s'élevait à 13,5 % dans ce groupe alors qu'elle était de 12,1 % avec le placebo chez tous les patients de l'étude HOPE et HOPE-TOO ($p = 0,03$; intervalle de confiance 1,01 – 1,26). Cette différence était encore plus prononcée avec les résultats de l'analyse de sensibilité, soit 14,5 % contre 12,6 % ($p = 0,007$; intervalle de confiance 1,05 - 1,35). De plus, l'incidence d'hospitalisation causée par l'insuffisance cardiaque (un événement témoignant d'une condition plus grave) était également plus élevée chez les patients assignés à la vitamine E lors des deux analyses.

Quelle est la précision de l'effet évalué?

Un intervalle de confiance de 95 % a été fixé afin de détecter une réduction de 15 à 20 % de l'incidence de cancer avec une puissance de plus de 80 %.

Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre de la prestation des soins pharmaceutiques?

Les résultats peuvent-ils être appliqués à mes patients?

OUI. Les critères d'inclusion de l'étude ont permis de cibler une population à risque élevé d'événements cardiovasculaires. Les produits naturels et les vitamines constituent des options intéressantes pour une proportion croissante de cette population, qui résiste parfois à l'acharnement pharmacologique qu'on leur propose. La dose de vitamine E utilisée dans l'étude (400 UI par jour) constitue une dose très fréquemment rencontrée en clinique. Par contre, les auteurs témoignent d'un niveau d'observance très élevé durant toute la durée de l'étude HOPE, soit plus de 90 % après 5 ans de traitement dans les deux groupes. Le niveau d'observance risque d'être plus faible dans une population réelle, et l'importance des résultats de l'étude quant à l'incidence d'insuffisance cardiaque pourrait donc être moindre.

De plus, puisque la population étudiée était plus âgée (moyenne de 66 ans), il est difficile d'extrapoler les résultats chez les patients plus jeunes sans histoire de maladie cardiovasculaire.

Il est également nécessaire de considérer que les processus de fabrication et de standardisation des agents tels que les vitamines ne sont pas encore réglementés.

Tous les résultats ou impacts cliniques ont-ils été considérés?

OUI. Les principales issues cardiovasculaires ont été évaluées. De plus, l'incidence de cancer a été évaluée selon le type de cancer.

Les concentrations sériques de vitamine E ont été considérées ainsi que la survenue d'effets secondaires.

Les bénéfices obtenus sont-ils cliniquement significatifs?

Cette étude confirme les résultats de plusieurs autres études qui n'ont pas pu démontrer un bénéfice quant à l'incidence de cancer et d'événements cardiovasculaires avec la prise régulière de vitamine E. De plus, cette étude est la première à démontrer un risque accru d'insuffisance cardiaque.

Discussion

Les propriétés anti-oxydantes de la vitamine E ont grandement été publicisées et une plus grande proportion de nos patients y ont recours pour prévenir ou pour traiter diverses conditions, tels les maladies cardiovasculaires, le cancer, le maintien de la fonction cognitive et la maladie de Parkinson¹. Un des objectifs de l'étude HOPE était d'évaluer l'efficacité de la vitamine E à haute dose (soit 400 unités par jour) dans la prévention d'événements cardiovasculaires^{2,3,4}. Puisque les résultats ont été négatifs, les auteurs ont stipulé que l'absence de bénéfices était possiblement due à une période de suivi trop courte, et l'étude HOPE a donc été prolongée. L'étude HOPE-TOO avait alors comme objectifs primaires d'évaluer l'efficacité de la vitamine E à réduire non seulement l'incidence d'événements cardiovasculaires, mais également l'incidence de cancer à plus long terme.

Les résultats des deux analyses de HOPE-TOO ont confirmé les résultats initiaux de HOPE ainsi que ceux d'autres études par rapport au risque d'événements car-

diovasculaires. Une récente méta-analyse regroupant sept essais cliniques randomisés a conclu que la vitamine E à une dose allant de 50 à 800 UI par jour n'apportait pas de bénéfices statistiquement ou cliniquement significatifs quant à l'incidence d'événements cardiovasculaires (ratio de cote 0,98 ; intervalle de confiance à 95 % 0,94 - 1,03)⁵. Les événements cardiovasculaires évalués comprenaient les infarctus du myocarde non fatals, les accidents vasculaires cérébraux non fatals ainsi que les décès d'une cause cardiovasculaire; par contre, le risque d'insuffisance cardiaque n'avait pas été évalué dans ces études.

Une seconde méta-analyse publiée en 2005 a démontré des résultats similaires quant à l'incidence de mortalité de toute cause lorsqu'une dose de 400 unités ou plus de vitamine E par jour était comparée au placebo⁶. La différence de risque était de 39 par 10 000 personnes (intervalle de confiance à 95 % : 3-74 personnes par 10 000 ; $p = 0,035$). De plus, une relation dose-dépendante a été démontrée avec une augmentation du risque de mortalité de toute cause à des doses supérieures à 150 unités par jour.

Laugmentation du risque d'insuffisance cardiaque chez les patients assignés à la vitamine E durant l'étude HOPE-TOO est surprenante. Or, certains facteurs contribuent à croire que ces résultats sont possibles. Tout d'abord, l'incidence d'insuffisance cardiaque était une issue secondaire définie dès le début de l'étude HOPE-TOO. Il y a eu un grand nombre d'événements, soit plus de 1 200 cas d'insuffisance cardiaque et plus de 400 hospitalisations causées par de l'insuffisance cardiaque. De plus, les résultats ont été consistants lors de l'analyse primaire et de l'analyse de sensibilité ainsi que lors de l'analyse des sous-groupes définis selon l'utilisation de ramipril, le sexe, l'histoire de maladie coronarienne, de diabète et d'hypertension, la pression artérielle systolique, la fréquence cardiaque et l'utilisation d'autres médicaments. Une régression linéaire ayant pris en considération ces facteurs chez tous les patients de l'étude HOPE a de plus identifié la vitamine E comme un facteur de risque indépendant pour l'insuffisance cardiaque.

HOPE-TOO comportait certaines limites. Seulement 174 des 267 centres ayant participé à l'étude HOPE ont participé à la continuation, regroupant 7 030 patients. De ces patients, seulement 3 994 patients (56,8 %) ont accepté de continuer leur traitement, alors que les autres patients avaient soit refusé de participer, soit accepté d'être suivis passivement durant la continuation de l'étude. Par contre, puisque les caractéristiques des patients ayant continué étaient similaires à ceux qui avaient refusé de participer à HOPE-TOO ainsi qu'à la population totale de l'étude HOPE, les risques de biais étaient faibles. Notons également que les auteurs de HOPE-TOO ont présenté peu de renseignements quant aux autres médicaments pris par les participants. Les auteurs ont mentionné que la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion était recommandée chez tous les patients au début de la continuation de l'étude, mais la répartition entre les deux groupes ne fut pas mentionnée. Également, la prise d'autres antioxydants n'a pas été discutée, tels la bêta-carotène ou l'acide ascorbique. Or, des modèles *in vitro* ont stipulé que ces agents pouvaient altérer les propriétés pharmacologiques de la vitamine E⁶. La connaissance de ce facteur aurait pu altérer les résultats de l'étude.

Le mécanisme d'action par lequel la vitamine E exercerait un effet délétère sur la fonction cardiaque n'est pas élucidé. Plusieurs hypothèses pourraient expliquer ce phénomène. Notamment, des études *in vitro* auraient démontré que la vitamine E aurait des effets pro-oxidants à haute dose (≥ 400 unités par jour) ou dans un milieu oxydatif (par

exemple, en présence de lipoprotéines de faible densité), ce qui endommagerait la fonction du myocarde. Il a également été stipulé que de hautes doses de vitamine E déplaceraient d'autres vitamines liposolubles, créant ainsi un débalancement des systèmes antioxydants^{4,6}. Ce débalancement augmenterait le risque de dommages oxydatifs et réduirait la quantité de lipoprotéines à haute densité (HDL).

L'étude HOPE-TOO soulève donc plusieurs questions : le risque accru d'insuffisance cardiaque était-il présent dans d'autres études? Le risque serait-il dose-dépendant? Le risque serait-il similaire chez les patients à plus faible risque d'événements cardiovasculaires? Les auteurs suggèrent donc d'éviter la prise quotidienne de vitamine E, puisqu'il n'y a présentement pas de données d'efficacité pouvant supplanter le potentiel de risque associé à ce supplément. Les résultats de l'étude HOPE-TOO confirment également la nécessité d'étudier les propriétés des produits naturels et des vitamines. L'utilisation de produits dont l'efficacité n'a pas été clairement démontrée mais qui sont facilement accessibles en vente libre pourrait contribuer à une sous-utilisation de produits réellement thérapeutiques par nos patients. Finalement, l'étude HOPE-TOO nous rappelle également le rôle important du pharmacien quant à l'obtention d'une histoire médicamenteuse complète qui inclurait les produits naturels.

Pour toute correspondance :

Thanh Thao Ngo

Pharmacienne

Département de pharmacie

Hôpital pour enfants de Montréal – CUSM

2300, rue Tupper

Montréal (Québec) H3H 1P3

Téléphone : (514) 412-4400, poste 22280

Courriel : thanh.thao.ngo@muhc.mcgill.ca

Références

1. Réseau Proteus. « Vitamine E ». http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=vitamine_e_ps (site visité le 15 mai 2005).
2. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:154-60.
3. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-153.
4. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of Long-term Vitamin E Supplementation on Cardiovascular Events and Cancer. *JAMA* 2005;293:1338-47.
5. Eidelman RS, Hollar DH, Hebert PR, Lamas GA, Hennekens CH. Randomized trials of vitamin E in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2004;164:1552-56.
6. Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-Analysis : High-Dosage Vitamin E Supplementation May Increase All-Cause Mortality. *Ann Intern Med*. 2005;142:37-46.

Saignements chez les patients insuffisants rénaux recevant de l'eptifibatide lors d'intervention coronarienne percutanée

Caroline Sirois, Isabelle Taillon, Pascal Daleau

Résumé

Objectif : Comparer la fréquence de saignements survenant chez les insuffisants rénaux et chez ceux dont la fonction rénale est normale suivant l'administration d'eptifibatide à dose standard lors d'intervention coronarienne percutanée.

Méthodologie : Revue des dossiers des patients ayant reçu de l'eptifibatide lors d'interventions coronariennes percutanées entre le 10/07/2000 et le 31/03/2002 à l'Hôpital Laval.

Résultats : Des saignements majeurs sont survenus chez 11,8 % des insuffisants rénaux et chez 3,3 % des individus du groupe comparateur. La prévalence de saignements mineurs a été de 11,8 % chez les insuffisants rénaux et de 1,7 % dans l'autre groupe. La perfusion d'eptifibatide a aussi dû être cessée plus souvent chez les insuffisants rénaux en raison de saignements ($p=0,022$). Le fait d'être une femme tendait à accroître le risque de perfusion cessée précocement [rapport de cote=3,7 intervalle de confiance 95 % :0,9-15,5]. Il en était de même pour un âge supérieur à 70 ans (rapport de cote=3,8 intervalle de confiance 95 % : 0,9-16,0).

Conclusion : Bien qu'elle soit limitée par un faible nombre de patients, cette étude suggère qu'une fonction rénale diminuée est un facteur favorisant les complications hémorragiques lors de l'administration d'eptifibatide à dose standard dans les cas d'intervention coronarienne percutanée.

Mots clés : eptifibatide, insuffisance rénale, saignements, intervention coronarienne percutanée

Introduction

Les inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa constituent des agents antiplaquettaires intéressants dans le traitement des conditions où l'occlusion des vaisseaux est problématique, comme dans le syndrome coronarien aigu ou lors d'intervention coronarienne percutanée (ICP). De fait, l'utilisation d'abciximab, d'eptifibatide et de tirofiban, les trois représentants de cette classe médicamenteuse, a résulté en une diminution de la morbidité et de la mortalité lors d'ICP¹⁻⁸. Cependant, l'utilisation de ces agents accroît le risque de saignement déjà inhérent à ces procédures⁹.

Afin de minimiser les risques hémorragiques, il est recommandé d'éviter ou d'adapter l'emploi de ces molé-

cules dans les situations où le risque de saignements est élevé¹⁰. Parmi ces situations, la monographie de l'eptifibatide mentionne qu'une créatinine sérique comprise entre 177 et 354 $\mu\text{mol/L}$ commande l'utilisation d'une dose de perfusion réduite de moitié¹⁰. La justification de cette précaution est basée sur la pharmacocinétique du produit. En effet, considérant qu'environ 40 à 50 % de l'eptifibatide est éliminé de manière inchangée par voie urinaire, l'insuffisance rénale pourrait entraîner une concentration sérique plus importante par accumulation¹⁰⁻¹¹. La récente étude de Gretler et coll. confirme cette hypothèse¹². Les auteurs ont en effet déterminé qu'une clairance à la créatinine (ClCr) diminuée (définie par $\text{ClCr} < 50 \text{ml/min}$) induisait une réduction d'environ 50 % de l'élimination de l'eptifibatide et une augmentation correspondante de la concentration du produit. En conséquence, l'effet du produit pourrait être accru, augmentant le risque d'effets indésirables, dont les saignements.

Toutefois, peu d'études ont jusqu'à maintenant inclus des patients souffrant d'insuffisance rénale, et donc les conséquences réelles de cette condition sur les saignements reliés à l'utilisation d'eptifibatide sont peu connues¹³. Dans une sous-analyse de l'étude ESPRIT, Reddan et coll. ont démontré que les individus présentant une fonction rénale altérée ($n=289$), définie alors comme une ClCr inférieure à 60ml/min, ne présentaient pas un risque accru de saignements lors d'une ICP sous eptifibatide¹¹. Cependant, la majorité des patients souffrait d'insuffisance rénale légère, ce qui limite l'obtention de résultats significatifs chez une population plus gravement atteinte. Par ailleurs, Freeman et coll. ont démontré que les individus présentant une ClCr inférieure à 60ml/min ($n=310$) connaissent un risque accru de subir des saignements majeurs lorsque des inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa sont utilisés en présence d'un syndrome coronarien aigu¹⁴. Alors que cette analyse ne portait pas exclusivement sur l'eptifibatide, celle de Rasty et coll. a vérita-

Caroline Sirois, B. Pharm, était résidente en pharmacie à l'Hôpital Laval lors de la réalisation de l'étude. Elle est pharmacienne à l'Hôpital Laval et étudiante au doctorat en pharmacie.

Isabelle Taillon, B. Pharm, M. Sc., est pharmacienne à l'Hôpital Laval.

Pascal Daleau, Ph. D., est chercheur au centre de recherche de l'Hôpital Laval et professeur agrégé à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval.

blement permis d'identifier la dysfonction rénale comme étant un facteur de risque indépendant pour les saignements reliés à l'utilisation d'eptifibatide lors d'un syndrome coronarien aigu¹⁵. Cependant, il existe peu d'information sur les risques de saignements chez les patients insuffisants rénaux qui reçoivent de l'eptifibatide lors d'ICP.

L'objectif de cette étude était donc de comparer la fréquence de saignements survenant chez les patients insuffisants rénaux et chez ceux dont la fonction rénale est normale suivant l'administration d'eptifibatide lors d'ICP à l'Hôpital Laval. L'objectif secondaire était de comparer les fréquences de cessation prématurée des perfusions d'eptifibatide en raison de saignements chez ces deux groupes de patients.

Méthodologie

Devis et échantillon

Ce projet reposait sur la tenue d'une étude non expérimentale rétrospective de cohorte, menée à partir de dossiers médicaux archivés. Tous les individus ayant reçu de l'eptifibatide pour une ICP entre le 10 juillet 2000 et le 31 mars 2002 inclusivement ont été admis dans l'étude. Étaient exclus les patients pour qui la valeur de créatinine n'était pas connue la veille ou le jour de l'intervention ou qui avaient subi une autre chirurgie dans les 24 heures suivant la fin de l'administration de l'eptifibatide. Les patients insuffisants rénaux qui avaient reçu une héparine de faible poids moléculaire (HFPM) et pour qui le dosage de l'activité anti-Xa n'était pas connu ont également été exclus de l'étude en raison de l'incapacité à évaluer l'effet de ce facteur confondant. Enfin, les patients pour qui les valeurs d'hémoglobine n'étaient pas connues dans les 24 heures précédant l'intervention ne pouvaient être admis dans l'analyse des saignements (puisque la définition de saignement reposait en partie sur la différence d'hémoglobine avant et après l'intervention).

Un registre tenu à la pharmacie a permis d'identifier tous les patients ayant reçu de l'eptifibatide lors d'ICP durant la période spécifiée. Dans l'éventualité où une personne avait subi plus d'une procédure à l'intérieur de cette période, seule la dernière intervention a été traitée. Depuis la liste des dossiers définis, une sélection aléatoire de patients a été effectuée. À l'aide des informations au dossier médical, chacun des patients a ensuite été réparti dans l'un des deux groupes, selon qu'il répondait ou non aux critères d'insuffisance rénale. Le recrutement devait se poursuivre jusqu'à l'obtention potentielle de 60 patients dont le dossier était complet dans chacun des deux groupes.

La stratification selon la fonction rénale a été effectuée à partir du critère suivant : une fonction rénale était estimée altérée si la clairance à la créatinine était <30 ml/min selon l'équation de Cockcroft & Gault. La créatinine sérique inscrite au dossier jusqu'à 24 heures avant l'inter-

vention a été utilisée pour le calcul. Comme la valeur de créatinine sérique peut être influencée par une pléiade de facteurs, dont l'âge, le sexe, la taille corporelle ou la diète, l'utilisation de l'équation prédictive de Cockcroft & Gault semblait plus sensible pour définir la fonction rénale qu'une seule valeur de créatinine sérique (tel que suggéré dans la monographie)¹⁶.

Autres variables

La présence de saignements était évaluée par les informations aux dossiers des patients. Étaient à l'étude les saignements qui se produisaient durant le traitement et jusqu'à 24 heures suivant la fin de la perfusion de l'eptifibatide ou au départ du patient de l'hôpital, selon ce qui survenait en premier. Si le patient présentait des saignements mineurs et majeurs, seul le saignement le plus important était pris en compte. La stratification des saignements s'effectuait selon la classification TIMI¹⁷. Ainsi, les saignements mineurs comprenaient les hématuries spontanées, les hématémèses spontanées, les saignements observés entraînant une baisse d'hémoglobine >3 g/dL ou toute autre diminution d'hémoglobine entre 4 et 5 g/dL. Les saignements majeurs étaient définis comme une hémorragie intracrânienne ou tout autre saignement entraînant une baisse d'hémoglobine >5 g/dL. Puisque la classification TIMI ne fait pas intervenir le paramètre de transfusions, et que ces dernières pouvaient éventuellement masquer une baisse d'hémoglobine correspondant à un saignement majeur dans la classification TIMI, le recours aux transfusions a été ajouté à la définition de saignements majeurs.

La cessation précoce de perfusion a également été évaluée. En effet, l'équipe médicale pouvait décider de cesser précocement l'administration d'eptifibatide afin de limiter les conséquences hémorragiques si un saignement survenait au cours de la perfusion, sans pour autant que ce saignement réponde aux définitions de la classification énoncée précédemment. Toute fin de perfusion en deçà de la durée prévue de traitement, telle qu'indiquée au dossier du patient, et toute perfusion cessée avant 16 heures de perfusion totale étaient considérées comme une cessation précoce du traitement.

Analyses statistiques

Les données démographiques de base ont été exprimées à l'aide de moyennes et d'écart-types (ET), ou de pourcentages. Les comparaisons des données dichotomiques et catégoriques ont été effectuées par le test exact de Fisher, alors que les variables continues ont été comparées à l'aide du test t de Student. Pour chacun des deux groupes, les prévalences de saignements et de cessation précoce de perfusion ont été calculées. Les analyses de régression logistique ont été effectuées pour identifier les variables liées aux saignements et à la cessation précoce de perfusion. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS v8.2 (SAS institute Inc, Cary, NC).

Le seuil alpha de 0,05 a été utilisé pour juger de la signification statistique.

Résultats

Pour la période visée de l'étude, 734 dossiers ont été révisés. Parmi ceux-ci, seulement 23 patients insuffisants rénaux ont été identifiés. Deux d'entre eux ont dû être exclus, puisque la dose de perfusion a été réduite de moitié, tel que suggéré dans la monographie, en raison d'une créatinine sérique supérieure à 177 µmol/L. Des 21 patients insuffisants rénaux, l'analyse de l'occurrence de saignements a pu être réalisée chez 17 patients seulement, car l'hémoglobine des quatre autres patients n'était pas connue la journée ou la veille de l'intervention. De la même façon, l'échantillon du groupe comprenant les individus avec une fonction rénale normale comptait 60 patients pour l'analyse des saignements, mais un total de 75 personnes figurait dans l'analyse de la cessation de perfusion, puisque l'hémoglobine de 15 patients n'était pas connue le jour ou la veille de l'intervention.

Le tableau I comprend les caractéristiques de base des deux groupes à l'étude. Les insuffisants rénaux présentent plusieurs éléments statistiquement différents des patients dont la fonction rénale est normale. Exclusivement féminin, le groupe insuffisant rénal possède ainsi un poids moyen plus faible, un âge supérieur et une valeur d'hémoglobine inférieure à l'autre groupe. Tous ces facteurs ont été identifiés dans d'autres études comme étant des paramètres pouvant faire varier le risque de saignements^{6,10,18,19}. Seulement 17 insuffisants rénaux et 60 non insuffisants rénaux ont pu être inclus dans les analyses de saignements. En effet, les valeurs d'hémoglobine de base et le décompte plaquettaire pré-procédure de 19 individus n'étaient pas disponibles. Les caractéristiques de ces patients ne diffèrent pas de celles du groupe dont ils font partie (résultats non présentés).

Tableau I : Caractéristiques de base des patients inclus dans l'étude

	Insuffisants rénaux n=21	Non insuffisants rénaux n=75	p
Nombre de femmes (%)	21 (100 %)	19 (25 %)	<0,001
Âge (ans)	80 ± 6	60 ± 11	<0,001
Poids (kg)	60 ± 10	80 ± 14	<0,001
Clcr (ml/min)	24 ± 5	64 ± 16	—
Créatinine sérique (µmol/L)	129 ± 30	95 ± 18	<0,001
Hémoglobine* (g/L)	114 ± 10	139 ± 13	<0,001
Plaquettes* (x10 ⁹ /L)	265 ± 79	280 ± 83	0,522

Valeurs présentées : moyenne ± écart-type

* Nombre total de patients étudiés : 17 chez les insuffisants rénaux, 60 chez les non insuffisants rénaux.

Le tableau II résume les données relatives à la procédure quant aux médicaments administrés et aux données de laboratoire qui y sont reliées. Outre le fait que la durée d'administration de l'éptifibatide s'avère beaucoup plus

courte chez les insuffisants rénaux (15,1 heures contre 20,1 heures (p<0,001)), aucune différence quant à la thérapie pouvant influencer le risque de saignement n'est observée entre les deux groupes.

TABLEAU II: Médicaments administrés lors de la procédure et données de laboratoire reliées à l'intervention

	Insuffisants rénaux n=21	Non insuffisants rénaux n=75	p
RNI > 1,1 et < 1,3	5 (24 %)	9 (12 %)	0,180
RNI ≤ 1,1 (référence)	16 (76 %)	66 (88 %)	
Médication			
Aspirine	21 (100 %)	73 (97 %)	1,000
Clopidogrel	20 (95 %)	71 (95 %)	1,000
Héparine (dose charge mg/kg)	71,4	70,6	0,751
HFPm	0 (0 %)	0 (0 %)	—
Thrombolyse	0 (0 %)	0 (0 %)	—
Warfarine	1 (4,8)	0 (0 %)	0,218
Moyenne perfusion éptifibatide (heures)	15,1 ± 6,8	20,1 ± 5,0	<0,001
Différence d'hémoglobine* (g/dL) (pré - post-procédure)	1,1	1,2	0,790
Différence plaquettes* (x10 ⁹ /L) (pré - post-procédure)	29	33	0,727

Valeurs présentées n (%), moyenne ± écart-type ou nombre. RNI : ratio normalisé international; HFPm : héparine de faible poids moléculaire.

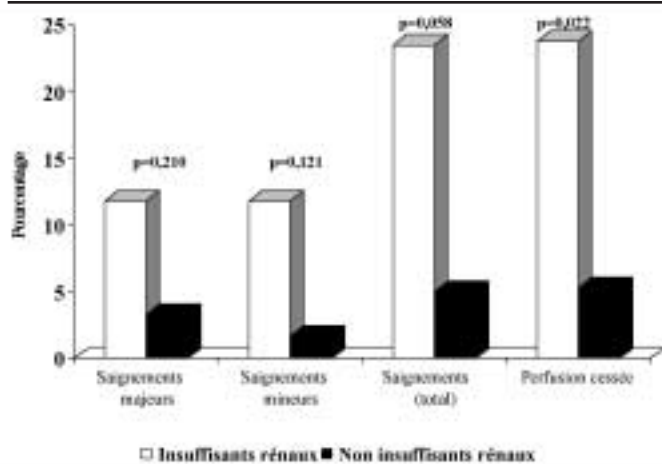
* Nombre total de patients étudiés : 17 chez les insuffisants rénaux, 60 chez les non insuffisants rénaux.

La figure 1 présente les résultats obtenus quant à la fréquence de saignements à la suite de l'administration de l'éptifibatide, de même que la fréquence de cessations précoces de la perfusion pour les deux groupes à l'étude. On a dénombré deux (11,8 %) saignements majeurs chez les insuffisants rénaux et deux (3,3 %) chez les non insuffisants rénaux, la différence entre ces deux fréquences n'étant pas significative (p=0,210). Il est à noter que tous les saignements majeurs correspondaient à une transfusion. Bien qu'aucun saignement actif n'ait été identifié dans ces cas, les faibles valeurs d'hémoglobine de base couplées avec les pertes survenues lors de l'intervention commandaient l'administration de culots sanguins.

Deux saignements mineurs (11,8 %) sont survenus chez les insuffisants rénaux, alors qu'un seul patient non insuffisant rénal (1,7 %) a subi cet effet indésirable (p=0,121). Dans le cas des insuffisants rénaux, les saignements observés correspondaient à une hématomèse spontanée et à un saignement ayant entraîné une baisse d'hémoglobine supérieure à 3 g/dL sans nécessiter de transfusion. Une hématurie spontanée est survenue chez un patient non insuffisant rénal. Les patients insuffisants rénaux présentaient un rapport de cote de 7,87 (IC 95 % : 0,66-92,71) pour les saignements mineurs.

Lorsque tous les saignements sont regroupés, les insuffisants rénaux présentent une tendance à subir plus de

Figure 1 : Saignements et cessations de traitements précoces pour les deux groupes à l'étude



saignements que les patients dont la fonction rénale est normale (RC : 5,85). Ce résultat n'atteint pas le seuil de signification statistique ($p=0,058$), mais la forte tendance qui s'en dégage laisse présager qu'une puissance accrue pourrait révéler un résultat positif.

Enfin, la perfusion a dû être cessée plus souvent en raison de saignements chez les sujets dont la fonction rénale était altérée (5 patients (23,8 %)) que chez les gens non insuffisants rénaux (4 patients (5,3 %)) ($p=0,022$). Le RC de voir la perfusion cessée chez les insuffisants rénaux en comparaison des non insuffisants rénaux est de 5,6 (IC 95 % : 1,33-23,00). En fait, comme la durée de perfusion a été beaucoup moindre chez les insuffisants rénaux, il est possible d'avancer que les saignements auraient pu être plus importants si la cessation n'avait pas eu lieu.

Le tableau III présente les facteurs de risque pouvant avoir influencé les saignements majeurs, les saignements mineurs et la cessation précoce de traitement, de même que les RC et l'IC 95 % associés. L'analyse des résultats est évidemment limitée par le faible nombre d'événements recensés; certaines tendances pourraient éventuellement être confirmées par l'obtention d'échantillons plus importants. Plusieurs éléments approchent le seuil de signification statistique pour l'influence sur les saignements ou la cessation prématurée de perfusion. Entre autres, le fait d'être une femme tend à augmenter ces risques. Elles présentaient des RC de 3,7 et 8,9 pour la survenue de saignements majeurs et mineurs respectivement ($p=0,264$ et $p=0,153$). Elles couraient également plus de risque de voir leur perfusion cessée prématurément (RC=3,7), avec un résultat presque significatif au point de vue statistique ($p=0,068$). L'âge avancé s'avérait également un facteur appréciable pour les saignements majeurs et la cessation précoce de la perfusion. Être âgé de plus de 70 ans induisait en effet une cote 9,6 fois plus importante de subir un saignement majeur (IC 95 % : 0,93-99,3 $p=0,056$) et 3,8 fois plus grande de voir sa perfusion cessée (IC 95 % : 0,9-16,0 $p=0,073$).

Tableau III : Influence de certains facteurs sur le risque de saignement et la cessation précoce de perfusion

	Saignements majeurs RC (IC 95 %)	Saignements mineurs RC (IC 95 %)	Cessation précoce de perfusion RC (IC 95 %)
Insuffisance rénale	3,9 (0,5-29,8)	7,9 (0,7-92,7)	5,5 (1,3-23,0)*
Sexe (femme)	3,7 (0,4-37,5)	8,9 (0,4-177,9)	3,7 (0,9-15,5)
Aspirine	0,2 (0,0-5,2)	0,1 (0,0-4,1)	0,6 (0,0-13,8)
Clopidogrel	0,7 (0,0-15,0)	0,7 (0,0-12,0)	1,4 (0,1-27,4)
RNI > 1,1 et < 1,3	1,8 (0,2-18,5)	0,7 (0,0-13,8)	0,6 (0,1-4,8)
Âge >70 ans	9,6 (0,9-99,3)	1,1 (0,1-12,5)	3,8 (0,9-16,0)
Poids <70kg	2,2 (0,3-16,4)	4,4 (0,4-51,4)	3,3 (0,8-13,3)

RC : Rapport de cote ; IC 95 % : Intervalle de confiance à 95 % ; RNI : ratio normalisé international

* $p=0,022$

Discussion

Les résultats obtenus ont permis de constater que les insuffisants rénaux présentent une propension plus grande aux saignements lorsque l'éptifibatide leur est administré et que la perfusion doit être cessée plus souvent pour cause de saignements en comparaison avec les patients dont la fonction rénale est normale.

La fréquence de saignements survenus dans ce projet est assez similaire à ce qui a été obtenu dans la sous-analyse d'ESPRIT, dans laquelle les saignements majeurs survenaient chez 2,6 % des insuffisants rénaux et chez 1,1 % des non insuffisants rénaux, alors que 6,4 % des insuffisants rénaux et 2,2 % des non insuffisants rénaux subissaient des saignements mineurs¹¹. Quant à la cessation précoce des perfusions, les études évaluant l'impact de la fonction rénale sur les saignements avec l'emploi d'éptifibatide en ICP n'en faisaient pas mention, ce qui empêche la comparaison avec les résultats obtenus ici^{11,14}. Cet élément est d'autant regrettable qu'il est fort probable que plusieurs perfusions ont dû être cessées dans ces études en raison de l'occurrence de saignements. Les individus concernés n'ont peut-être pas été inclus dans les analyses en raison de la courte durée de perfusion, ce qui représente une limite majeure, puisque le risque de saignement en est sous-estimé.

Plusieurs limites concernant la présente étude restreignent aussi la portée des résultats obtenus. Le faible nombre d'insuffisants rénaux représente probablement le facteur le plus limitant pour tirer des conclusions définitives sur le risque de saignement qu'ils encourent lorsqu'ils reçoivent de l'éptifibatide lors d'ICP. Alors que certaines données de la littérature indiquent qu'environ 10 % des gens subissant une ICP sont insuffisants rénaux, la fréquence obtenue dans ce projet n'atteint que 3 %²⁰. Plusieurs éléments peuvent expliquer ce phénomène.

D'une part, plusieurs auteurs ont énoncé que les insuffisants rénaux ne reçoivent pas les thérapies médicamenteuses optimales^{11,14}. Ces réserves s'expliquent souvent par l'absence de données probantes quant aux risques d'hémorragie et d'exacerbation de la dysfonction rénale chez ces populations exclues des grandes études cliniques¹¹. D'autre part, il est possible qu'une portion des insuffisants rénaux soient diabétiques et qu'ils reçoivent de l'abciximab. Une étude interne démontre que les diabétiques reçoivent en général plus d'abciximab que d'eptifibatide (28 % c. 6 % p=0,0064) à l'Hôpital Laval lors d'une ICP²¹.

Le fait d'inclure peu d'individus insuffisants rénaux n'a pas permis de bien définir l'impact de différents facteurs (tels âge avancé, sexe féminin, faible poids) sur le risque de saignements. Ces facteurs devraient être mieux contrôlés dans une étude ultérieure afin de statuer sur le véritable effet de la fonction rénale quant à la survenue d'effets secondaires hémorragiques. Par ailleurs, peu d'individus ont été suivis pendant 24 heures après la fin de la perfusion d'eptifibatide (la majorité des patients étant transférés dans leur centre hospitalier ou libérés pour retour à domicile). Ceci a pu avoir conduit à une sous-estimation de l'occurrence de complications.

L'utilisation des transfusions comme l'un des critères de saignements majeurs comporte aussi ses limites. En fait, le principal désavantage de cette définition est que le recours aux transfusions peut ne pas être le résultat d'un saignement significatif (tel qu'il a été le cas dans cette étude), mais surtout d'une valeur d'hémoglobine de base peu élevée. La réalisation de la procédure seule, sans ajout d'eptifibatide, pourrait donc avoir été suffisante pour nécessiter une transfusion. Les valeurs d'hémoglobine étant généralement plus faibles chez les femmes, chez les personnes âgées et chez les insuffisants rénaux, le risque de recevoir une transfusion était donc augmenté dès le départ pour la majorité des insuffisants rénaux. L'utilisation de transfusions comme critère de saignements demeure aussi subjective, puisque la décision de transfuser ou non un patient peut varier selon les médecins, les institutions ou les régions. Néanmoins, le recours aux transfusions comme définition de saignements majeurs a été utilisé par plusieurs auteurs dans diverses publications^{9,14,22}.

Les résultats obtenus dans cette étude, même s'ils sont empreints de certaines limites, portent à réfléchir. Étant donné la forte propension des insuffisants rénaux à subir des saignements, on devrait probablement songer à modifier les paramètres de l'administration de l'eptifibatide chez cette population, c'est-à-dire ajuster la dose de perfusion en fonction de la ClCr plutôt que d'une valeur seule de créatinine, tel que le suggère Gretler¹². Cette façon de procéder correspondrait à la logique pharmacocinétique; elle est d'ailleurs appliquée dans le cas du tirofiban²³.

Par ailleurs, cette étude suggère que l'on abrège fréquemment la durée de perfusion chez les personnes insuffisantes rénales en raison de saignements. Les consé-

quences de cette cessation prématurée sont peu connues sur le plan thérapeutique. En contrepartie, il est possible que l'utilisation d'une dose de perfusion ajustée selon la fonction rénale de l'individu permette d'éviter les saignements qui rendent nécessaire la fin prématurée du traitement. Or, cette hypothèse n'a pas été explorée. En conséquence, il est difficile de statuer si les bénéfiques et les risques d'une dose agressive, mais qui doit être cessée avant terme, sont similaires à ceux potentiellement obtenus lors d'une perfusion à dose réduite mais complète dans le temps.

Ainsi, afin de mieux statuer sur les risques qu'encourt la population insuffisante rénale qui reçoit de l'eptifibatide lors d'ICP et de mieux définir la conduite idéale à adopter, la poursuite d'études est primordiale. D'une part, de nouvelles études comparant une perfusion standard (2 µg/kg/min) à une perfusion réduite de moitié pourraient être effectuées chez deux groupes d'insuffisants rénaux dont la créatinine sérique est inférieure à 177 µmol/L, mais pour qui la ClCr < 30 ml/min. (Une valeur de 50 ml/min pourrait même être envisagée selon les résultats de Gretler¹².) La réalisation d'une étude (rétrospective) comparant des insuffisants rénaux recevant l'eptifibatide lors d'ICP et des insuffisants rénaux subissant l'intervention sans eptifibatide pourrait également être envisagée afin d'évaluer l'impact réel de l'utilisation de l'eptifibatide sur le risque de saignements chez cette clientèle. Enfin, une comparaison de l'utilisation de l'eptifibatide et d'autres inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa chez les populations insuffisantes rénales pourrait permettre de déterminer si ces options représentent des choix intéressants pour ces individus.

Conclusion

Somme toute, bien que cette étude soit limitée par plusieurs éléments, dont un faible nombre de patients, il semble qu'une fonction rénale diminuée soit un facteur appréciable dans la survenue de complications hémorragiques lors de l'administration d'eptifibatide à dose standard dans les cas d'ICP. D'un point de vue pharmacodynamique, cette étude renforce les considérations pharmacocinétiques selon lesquelles on devrait envisager d'ajuster la dose de perfusion en fonction de la ClCr plutôt qu'avec une valeur seule de créatinine.

Remerciements

Nous aimerions remercier monsieur Serge Simard, biostatisticien, pour l'aide apportée à la réalisation de l'analyse statistique.

Pour toute correspondance :

Caroline Sirois

Hôpital Laval, département de pharmacie
2725, chemin Sainte-Foy

Sainte-Foy (Québec) G1V 4G5

Téléphone : (418) 682-7511, poste 4652

Courriel : caroline.sirois@uresp.ulaval.ca

Abstract

Objective: To compare the frequency of bleeding in patients with renal impairment to that of patients with normal renal function following administration of standard dose eptifibatide during percutaneous coronary intervention.

Methods: A chart review was conducted at Laval hospital of patients having received eptifibatide during percutaneous coronary intervention in the period spanning July 10, 2000 to March 31, 2002.

Results: Major bleeding occurred in 11.8% of patients with renal impairment and in 3.3% of patients in the comparator group. The prevalence of minor bleeding was 11.8% in patients with renal impairment and 1.7% in the comparator group. Eptifibatide infusion was discontinued as a result of more frequent bleeding in patients with renal impairment ($p=0.022$). It was found that women had an increased risk of early discontinuation of the infusion (odds ratio (OR)=3.7 CI 95%:0.9-15.5), as had people older than 70 (OR=3.8 CI 95%:0.9-16.0).

Conclusion: Although this study is limited by small sample size, it suggests that, in patients administered standard dose eptifibatide during percutaneous coronary intervention, decreased renal function may favor hemorrhagic complications.

Key words: eptifibatide, renal impairment, bleeding, percutaneous coronary intervention

Références

1. ESPRIT Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT) : a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;356:2037-44.
2. EPIC Investigators. Use of monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Eng J Med* 1994;330:956-61.
3. EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Eng J Med* 1997;336:1689-96.
4. CAPTURE Investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina : the CAPTURE study. *Lancet* 1997;349:1429-35.
5. EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998;352:87-92.
6. IMPACT II Investigators. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention : IMPACT II. *Lancet* 1997;349:1422-8.
7. RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac event in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997;96:1445-53.
8. Brown DL, Fann CS, Chang CJ. Meta-analysis of effectiveness and safety of abciximab versus eptifibatide or tirofiban in percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2001;87:537-41.
9. Lauer MA, Karweith JA, Cascade EF, Lin ND, Topol EJ. Practice patterns and outcomes of percutaneous coronary interventions in the United States : 1995 to 1997. *Am J Cardiol* 2002;89:924-9.
10. FDA. Center for drug evaluation and research. Approval package for application number 20-718/2010, <http://www.fda.gov/cder/foi/label/1999/20718s02lbl.pdf> (site visité le 6 juin 2002).
11. Reddan DN, O'Shea JC, Sarembock IJ, Williams KA, Pieper KS, Santoian E et coll. Treatments effects of eptifibatide in planned coronary stent implantation in patients with chronic kidney disease (ESPRIT trial). *Am J Cardiol* 2003;91:17-21.
12. Gretler D, Guerciolino R, Williams PJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of eptifibatide in subjects with normal or impaired renal function. *Clin Ther* 2004;26:390-8.
13. Januzzi JL, Snapinn SM, DiBattiste PM, Jang IK, Theroux P. Benefits and safety of tirofiban among acute coronary syndrome patients with mild to moderate renal insufficiency. *Circulation* 2002;105:2361-6.
14. Freeman RV, Mehta RH, Badr WA, Cooper JV, Kline-Rogers E, Eagle KA. Influence of concurrent renal dysfunction on outcomes of patients with acute coronary syndromes and implications of the use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:718-24.
15. Rasty S, Borzak S, Tisdale JE. Bleeding associated with eptifibatide targeting higher risk patients with acute coronary syndromes : incidence and multivariate risk factors. *J Clin Pharmacol* 2002;42:1366-73.
16. National Kidney Foundation. Evaluation of laboratory measurements for clinical assessment of kidney disease, <http://www.kidney.org/professionals.htm> (site visité le 31 juillet 2002).
17. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J et coll. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, phase 1 : a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. *Circulation* 1987;76:142-54.
18. Frilling B, Zahn R, Fraiture B, Mark B, Dönges K, Bercker T et coll. Comparison of efficacy and complication rates after percutaneous coronary interventions in patients with and without renal insufficiency treated with abciximab. *Am J Cardiol* 2002;89:450-2.
19. Iakovou I, Dangas G, Mehra R, Lansky AJ, Kobayashi Y, Adamian M et coll. Gender differences in clinical outcomes after coronary artery stenting with use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Am J Cardiol* 2002;89:976-9.
20. Rubenstein MH, Harrell LC, Sheynberg BV, Schunkert H, Bazari H, Palacios IF. Are patients with renal failure good candidates for percutaneous coronary revascularization in the new device era? *Circulation* 2000;102:2966-72.
21. Carier I. Caractéristiques et devenir des patients ayant reçu de l'abciximab ou de l'eptifibatide lors d'une procédure d'hémodynamie à l'Hôpital Laval [essai]. Québec : Université Laval. 2002.
22. Rubenstein MH, Sheynberg BV, Harrell LC, Schunkert H, Bazari H, Palacios IF. Effectiveness of and adverse events after percutaneous coronary intervention in patients with mild versus severe renal failure. *Am J Cardiol* 2001;87:856-60.
23. Monographie d'Aggrastat, 2001. Merck Frosst (Canada).

PARTIE 2 — Nouveautés en infarctus du myocarde

Julie Pellerin et Julie Méthot

Résumé

Objectif : Discuter des nouveautés relatives au traitement de l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST. Présenter les recommandations basées sur les nouvelles lignes directrices américaines et canadiennes.

Source des données et sélection des études : Les lignes directrices américaines parues en 2004 ainsi que l'adaptation du groupe de travail canadien ont été utilisées. De plus, une recherche dans Medline couvrant la période de janvier 2000 à avril 2005 a été effectuée.

Analyse des données : La recherche est très active en ce qui concerne le traitement de l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST. La thérapie de reperfusion incluant l'angioplastie ou l'administration d'agent thrombolytique constitue le pilier du traitement et doit être obtenue le plus tôt possible après le début des symptômes ischémiques. Certaines études soutiennent l'administration des inhibiteurs des récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa combinée à la thérapie de reperfusion dans l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST. L'aspirine, les héparines, les médicaments du système rénine-angiotensine-aldostérone, les bêta-bloqueurs et la nitroglycérine font partie du traitement usuel de l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST. De nouvelles études viennent préciser la place du clopidogrel et de la bivalirudine chez cette population. De plus, l'instauration précoce des statines en phase aiguë d'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST améliore le pronostic des patients.

Conclusion : Le traitement des patients avec infarctus du myocarde avec élévation du segment ST est devenu plus complexe au cours des dernières années. Il continue d'évoluer et est encore, malheureusement, sous-optimal. Il est primordial que le pharmacien connaisse les récentes recommandations et études publiées afin d'optimiser le traitement des patients avec infarctus du myocarde avec élévation du segment ST.

Mots clés : infarctus du myocarde, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, statines, warfarine, hormonothérapie de remplacement, défibrillateurs implantables.

Les objectifs du présent article sont de discuter des nouveautés relatives au traitement de l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (IMÉST) et de présenter les recommandations basées sur les nouvelles lignes directrices américaines [American College of Cardiology (ACC) et American Heart Association (AHA)] et canadiennes^{1,2}. La première partie de cet article a été publiée dans le *Pharmactuel* de août-septembre 2005. Dans cette première partie, la reperfusion par angioplastie et une partie de l'arsenal pharmacologique (thrombolyse, inhibiteurs des GPIIb/IIIa, héparines, antiplaquetaires) ont été présentées. Cette deuxième partie décrit la pharmacothérapie utilisée dans la période post-infarctus du myocarde. Un survol de l'utilisation des cardiostimulateurs-défibrillateurs implantables est également abordé. Les définitions des classes et des niveaux d'évidence des recommandations émises par les lignes directrices, présentées entre parenthèses à la fin des phrases, se trouvent dans la première partie de cet article.

Warfarine**Recommandations**

Après un infarctus du myocarde, l'agent antithrombotique de choix pour la prévention secondaire demeure l'acide acétylsalicylique. Même si des données définitives ne sont pas disponibles, le groupe de travail ayant publié les lignes directrices américaines suggère que le clopidogrel soit préféré à la warfarine pour les patients intolérants à l'aspirine en prévention secondaire¹.

Patients allergiques à l'aspirine

- la warfarine [ratio normalisé international (RNI) visé entre 2,5 et 3,5] constitue une alternative au clopidogrel après un infarctus du myocarde sans pose de tuteur(s) coronarien(s) (IB);
- lorsqu'une anticoagulation est nécessaire, la warfarine doit être utilisée avec :
 - un RNI visé entre 2,5 et 3,5 (IB)
 - ou un RNI visé entre 2 et 3 pour ceux ayant eu la pose de tuteur(s) coronarien(s) et utilisant conjointement le clopidogrel (IC).

Julie Pellerin, M. Sc., est candidate au stage spécialisé en cardiologie à l'Hôpital Laval et étudiante à la maîtrise avec mémoire en pharmacie.

Julie Méthot, M. Sc., est pharmacienne à l'Hôpital Laval et étudiante au doctorat en pharmacie.

Association warfarine-aspirine-clopidogrel

Les patients ayant subi la pose de tuteur(s) corona-rien(s) peuvent avoir besoin de prendre de l'aspirine, du clopidogrel et de la warfarine (RNI visé entre 2,0 et 3,0) si une anticoagulation est indiquée. Dans cette situation, le groupe de travail américain propose que :

- à la suite de l'implantation de tuteur(s) métallique(s) non médicamenteux, le clopidogrel soit cessé après un mois;
- à la suite de l'implantation de tuteur(s) médicamenteux, en raison du risque potentiel de saignements lié à l'association de ces trois agents, le clopidogrel soit cessé après 3 mois (tuteur enduit de sirolimus) ou 6 mois (tuteur enduit de paclitaxel)⁹.

Autres indications de la warfarine après un infarctus du myocarde

La warfarine doit être prescrite pour les patients après un infarctus du myocarde :

- lorsqu'une indication d'anticoagulation est présente sans pose de tuteur(s) corona-rien(s) :
 - warfarine seule (RNI visé entre 2,5 et 3,5) (IB);
 - warfarine (RNI visé entre 2,0 et 3,0) avec aspirine (75 à 162 mg) (IC);
- lors de fibrillation auriculaire persistante ou paroxys-tique concomitante (IA);
- lorsqu'un thrombus est visualisé dans le ventricule gauche [anticoagulation pour au moins trois mois (IB) et indéfiniment si les patients n'ont pas un risque aug-menté de saignements (IC)].

Il est également raisonnable de prescrire la warfarine aux patients après un infarctus du myocarde présentant une dysfonction du ventricule gauche et des anomalies régionales extensives de la motilité de la paroi (IIaA). L'utilisation de la warfarine peut être considérée chez les patients avec une dysfonction grave du ventricule gauche, avec ou sans insuffisance cardiaque (IIbC).

Après un infarctus du myocarde, chez les patients **de moins de 75 ans** sans indication spécifique d'anticoagu-lation mais pouvant obtenir un suivi fiable de leur anticoa-gulation, la warfarine seule (RNI visé entre 2,5 et 3,5) ou la warfarine (RNI visé entre 2,0 et 3,0) en combinaison avec l'aspirine (75 à 162 mg) peut être utile en prévention secondaire (IIaB). Ce niveau de recommandation tient compte du haut taux d'arrêt de la warfarine et du grand nombre de patients qui n'atteignaient pas les RNI cibles avec la warfarine dans les études^{3,4}. Aucune recommandation n'est spécifique aux personnes âgées de **75 ans et plus**, puisque cette population était sous-représentée dans les études⁵. Ainsi, la warfarine ou la combinaison aspirine-warfarine doivent être utilisées avec prudence chez cette clientèle.

Études cliniques

Une méta-analyse publiée en 1999 regroupant 31 études a inclus 23 397 patients d'environ 62 ans avec maladies coronariennes afin de déterminer l'effet de l'anticoagulation orale et de la thérapie à l'aspirine sur les issues cliniques en prévention secondaire⁶. Comparativement au placebo, l'anticoagulation d'intensité élevée (RNI visé entre 2,8 et 4,8) et d'intensité modérée (RNI visé entre 2,0 et 3,0) était associée à une réduction du risque de décès (22 et 18 %, respectivement), du risque d'infarctus du myocarde (42 et 52 %, respectivement) et d'accident vas-culaire cérébral (63 et 53 %, respectivement). Une aug-mentation de 6 et de 2,4 fois le risque de saignement a été observée avec l'anticoagulation d'intensité élevée et modérée, respectivement. Ni l'anticoagulation d'intensité élevée ni celle d'intensité faible n'ont démontré de réduc-tion du risque de décès, d'infarctus du myocarde et d'ac-cident vasculaire cérébral comparativement à l'aspirine. À la suite de cette méta-analyse, l'utilisation de la warfarine en post-infarctus du myocarde était recommandée uni-quement chez les patients avec un risque élevé d'évène-ments thromboemboliques. Aucune sous-analyse des résultats n'a été effectuée en fonction de l'âge; les patients les plus âgés avaient environ 80 ans.

Après la publication de cette méta-analyse, des études majeures de prévention secondaire avec la warfarine ont été menées chez des patients avec syndrome corona-rien aigu, pour la majorité avec infarctus du myocarde. Dans l'étude Combination Hemotherapy and Mortality Prevention (CHAMP), une anticoagulation modeste (RNI moyen de 1,8) associée à l'aspirine, comparativement à l'aspirine seule (81 mg), n'a démontré aucune différence quant à la mortalité, la survenue d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral⁷. La combinaison de l'as-pirine (75 mg) et d'une dose fixe (1,25 mg) de warfarine dans l'étude Low-dose Warfarine and Aspirin (LoWASA study) comparativement à l'aspirine seule n'a pas réduit le risque combiné (décès cardiovasculaire, réinfarctus ou accident vasculaire cérébral)⁸. Toutefois, une réduction du risque d'accident vasculaire cérébral (issue secondai-re) a été observée avec cette combinaison. Les études Warfarin, Aspirin, Reinfarction Study (WARRIS II), Anticoagulation in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT-2) et The Antithrombotics in the Prevention of Reocclusion in Coronary Thrombolysis (APRICOT-2) ont évalué une anticoagulation avec la warfarine visant un RNI supérieur à 2 seule ou en combinaison avec l'aspirine comparativement à l'aspi-rine seule^{3,4,9}. Ces études ont démontré un bénéfice signifi-catif pour diverses issues cliniques telles que le taux de réocclusions et la composante soit de décès, d'infarctus du myocarde et de revascularisation, soit de décès, de réinfarctus et d'accident vasculaire cérébral.

Plusieurs études ont observé des saignements plus fré-quents dans les groupes avec la warfarine, et un grand nombre de patients (environ 20 à 35 %) ont abandonné

l'anticoagulation à base de warfarine^{3,4,7,8}. L'étude APRI-COT-2 n'a pas observé d'augmentation significative des saignements dans le groupe combiné⁹.

En conclusion, même si la combinaison de la warfarine à l'aspirine peut amener un bénéfice relativement à certaines issues cliniques, le risque de saignement accru et la nécessité d'un suivi adéquat du RNI avec la warfarine amènent la recommandation que l'aspirine (75 à 162 mg) seule demeure l'agent de première ligne en prévention secondaire après un infarctus du myocarde⁵. La combinaison doit être considérée chez les patients ayant déjà eu un événement avec l'aspirine ou la warfarine en monothérapie. De plus, la combinaison doit être utilisée avec prudence chez les personnes à haut risque de plus de 75 ans, puisque cette population n'était pas bien représentée dans les études⁵. Si la combinaison aspirine-warfarine est utilisée, un suivi rigoureux est nécessaire afin de maintenir le RNI dans l'intervalle visé et de minimiser le risque de saignement⁵.

Bêta-bloqueurs

Recommandations

Une des nouveautés des lignes directrices est que la formulation intraveineuse des bêta-bloqueurs n'est plus requise durant la phase aiguë d'un IMÉST. En effet, la thérapie orale avec les bêta-bloqueurs doit être administrée précocement aux patients sans contre-indications, peu importe l'utilisation concomitante d'un agent thrombolytique ou de la réussite de l'angioplastie primaire (IA). L'utilisation de bêta-bloqueurs par voie intraveineuse est raisonnable chez les patients sans contre-indications, spécialement s'il y a présence de tachycardie ou d'hypertension (IIaB). Le suivi de la tension artérielle, du rythme cardiaque, de la conduction du nœud auriculo-ventriculaire et de l'effet inotrope est nécessaire lors de l'instauration d'un bêta-bloqueur¹⁰.

La place des bêta-bloqueurs après un IMÉST en prévention secondaire est bien établie. Tous les patients après un IMÉST, à l'exception de ceux à faible risque (fonction ventriculaire gauche normale ou quasi normale, reperfusion réussie et absence d'arythmie ventriculaire significative) et de ceux avec contre-indications, doivent recevoir une thérapie aux bêta-bloqueurs (IA). Ce traitement doit être débuté dans les premiers jours de l'événement, si non amorcé précocement, et poursuivi indéfiniment (IA). Pour les patients à faible risque, il est raisonnable de prescrire les bêta-bloqueurs après un infarctus du myocarde en l'absence de contre-indications à cette classe de médicaments (IIaA). Les patients présentant une insuffisance du ventricule gauche modérée ou grave doivent recevoir un bêta-bloqueur avec augmentation graduelle des doses (IB).

Études cliniques

En 2001, l'étude Carvedilol Post-infarctus Survival Controlled Evaluation trial (CAPRICORNE) a démontré

l'efficacité du carvedilol comparativement au placebo chez des patients ayant souffert d'infarctus du myocarde dans les trois à 21 jours précédents et démontrant une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure ou égale à 40 %¹¹. Le carvedilol a diminué la mortalité (12 % c. 15 %, diminution relative de 25 %, $p=0,03$) et le risque d'un second infarctus du myocarde de 41 % ($p=0,014$) après un an de suivi.

L'étude CIOpidogrel & Metoprolol in Myocardial Infarction Trial (COMMIT/CCS-2), présentée au congrès de l'ACC en mars 2005, amène un questionnement quant à l'utilisation précoce des bêta-bloqueurs chez les patients avec IMÉST¹². Cette étude comparait le métoprolol 15 mg IV sur 15 minutes suivi de 200 mg PO DIE au placebo. Les patients avec IMÉST suspecté ou un bloc de branche gauche ont été recrutés dans les 24 heures suivant le début des symptômes. Le métoprolol n'a pas réduit la mortalité hospitalière. Ce médicament a réduit le risque absolu de réinfarctus (5 cas par 1 000, $p=0,001$) et de fibrillation ventriculaire (6 cas par 1 000, $p<0,001$). Cependant, il a augmenté le risque de choc cardiogénique (11 cas par 1 000, $p<0,00001$), principalement aux jours 0 et 1. Cette complication était plus fréquente parmi les patients estimés à haut risque, tels que ceux présentant de l'hypotension ou de l'insuffisance cardiaque. Les patients à plus faible risque ou ceux ayant reçu un agent thrombolytique tendent à bénéficier davantage du métoprolol. En phase aiguë d'infarctus du myocarde, les auteurs recommandent qu'il serait plus prudent de commencer le bêta-bloqueur lorsque le patient est stable et de ne pas l'administrer de routine mais plutôt cibler les patients selon leur niveau de risque.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine

IECA

Recommandations

La prise précoce d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) en post-infarctus du myocarde chez les patients présentant des signes ou des symptômes d'insuffisance cardiaque congestive a démontré une diminution de la mortalité dans plusieurs études dans les années 1990¹³. Les recommandations actuelles de l'ACC/AHA en matière d'infarctus du myocarde suggèrent, en l'absence d'hypotension (tension artérielle systolique inférieure à 100 mm Hg ou de 30 mm Hg inférieure à la valeur de base) et de contre-indications, que tous les patients avec infarctus antérieur, congestion pulmonaire ou fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à 40 % reçoivent un IECA per os, et cela, dès les 24 premières heures suivant le début des symptômes d'infarctus du myocarde (IA). Les autres patients peuvent également bénéficier d'un traitement précoce avec un IECA, mais à un niveau moindre (5 vies sauvées par 1 000 patients trai-

tés) (IIaB). Il n'est pas recommandé d'administrer un IECA par voie intraveineuse en raison des risques d'hypotension (IIIb).

Il est recommandé qu'en l'absence de contre-indications, l'IECA soit prescrit au départ de l'hôpital et qu'il soit continué indéfiniment en post-infarctus du myocarde (IA). Les études portant sur l'utilisation des IECA chez des patients à risque d'événements cardiovasculaires et non insuffisants cardiaques viennent appuyer cette utilisation à long terme des IECA.

Études cliniques

Une première étude, The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study (HOPE), évaluait l'impact de l'ajout d'un IECA à la thérapie usuelle des patients âgés de 55 ans et plus ayant un antécédent de maladie coronarienne, d'accident vasculaire cérébral, de maladie vasculaire périphérique ou de diabète et ayant un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire¹⁴. Cette étude a randomisé 9 297 patients au ramipril (dose cible : 10 mg par jour) ou au placebo et les a suivis pendant une durée moyenne de cinq ans. Cinquante-deux pour cent des patients de cette étude avaient une histoire d'infarctus du myocarde et le cinquième d'entre eux avaient subi un infarctus du myocarde durant l'année précédant la randomisation. Cette étude a démontré une diminution de 22 % de l'incidence de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral dans le groupe ramipril (14 % c. 17,8 %, $p < 0,001$). Il est intéressant de noter que ce bénéfice ne semblait pas être relié à une diminution de la tension artérielle systolique (diminution de 3 mm Hg dans le groupe ramipril et de 2 mm Hg dans le groupe placebo).

Une seconde étude, EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (EUROPA), a évalué l'impact de l'ajout d'un autre IECA, le périndopril, chez une population plus médicalement sur le plan cardiovasculaire que celle de l'étude HOPE¹⁵. Lors de cette étude, 12 218 patients atteints de maladie coronarienne, mais non insuffisants cardiaques, ont reçu du périndopril (dose cible : 8 mg par jour) ou un placebo et ont été suivis pendant en moyenne 4,2 ans. Près des deux tiers des patients de cette étude avaient subi un infarctus du myocarde plus de trois mois avant la randomisation. Cette étude a démontré une diminution de 20 % de l'incidence de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde ou d'arrêt cardiaque à 4,2 ans dans le groupe périndopril (8,0 % c. 9,9 %, $p = 0,0003$).

Une troisième étude, Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition Trial (PEACE), comparait le trandolapril (dose cible : 4 mg par jour) au placebo chez 8 290 patients âgés de 50 ans et plus atteints de maladie coronarienne stable et ayant une fraction d'éjection du ventricule gauche supérieure ou égale à 40 %¹⁶. Les patients de cette étude étaient traités plus

agressivement que ceux dans les deux études précédentes. Cette étude n'a démontré aucune différence entre les groupes quant à l'incidence de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non fatal, de pontage aorto-coronarien ou d'intervention coronarienne percutanée (ICP) après un suivi moyen de 4,8 ans (21,9 % dans le groupe trandolapril c. 22,5 % dans le groupe placebo, $p = 0,43$). Dans cette étude, 55 % des patients avaient un antécédent d'infarctus du myocarde. Les résultats de cette dernière étude soulèvent un doute concernant l'équivalence thérapeutique des IECA. Cependant, il est fort possible que les bénéfices reliés à la prise d'un IECA chez des patients traités plus agressivement soient moindres, et donc plus difficiles à mettre en évidence.

ARA versus IECA

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ont fait l'objet de plusieurs études d'envergure au cours des dernières années. Ces études évaluaient principalement l'utilisation des ARA chez les patients présentant des signes ou des symptômes d'insuffisance cardiaque. Le lecteur est invité à consulter l'article intitulé « Nouveautés en insuffisance cardiaque » concernant les études portant sur l'efficacité des ARA en insuffisance cardiaque compliquant un infarctus du myocarde. Un résumé des principaux résultats est présenté dans le présent article¹⁷.

L'utilisation des ARA à titre d'alternative aux IECA chez des patients présentant des signes ou des symptômes d'insuffisance cardiaque a été évaluée dans trois études, soit The Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity, volet Alternative (CHARM-Alternative), Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) et Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan (OPTIMAAL)¹⁸⁻²⁰.

L'étude CHARM-Alternative a démontré la supériorité du candésartan (dose cible : 32 mg par jour) par rapport au placebo pour ce qui est de l'issue composée de la mortalité cardiovasculaire et des hospitalisations pour exacerbations d'insuffisance cardiaque (33 % c. 40 %, $p = 0,0004$)¹⁸. La série d'études CHARM, bien qu'elle ait été réalisée chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique, procure de l'information pouvant être extrapolée au suivi à long terme des patients avec infarctus du myocarde, puisque 50 à 60 % des patients dans ces études présentaient une maladie cardiaque ischémique causant l'IC^{18,21}.

L'étude VALIANT a été réalisée chez des patients en post-infarctus du myocarde et a démontré la non-infériorité du valsartan (dose cible : 160 mg deux fois par jour) par rapport au captopril pour ce qui est de la mortalité cardiovasculaire (16,8 % c. 16,9 %, p de non-infériorité = 0,001) et de l'issue composée de la mortalité cardiovas-

culaire, des infarctus du myocarde et des hospitalisations pour exacerbations d'insuffisance cardiaque (31,1 % c. 31,9 %, p de non-infériorité < 0,001)¹⁹.

L'étude OPTIMAAL, qui a également été réalisée chez des patients en post-infarctus du myocarde, a semé un doute concernant l'équivalence thérapeutique des ARA et des IECA²⁰. En effet, dans cette étude, le groupe recevant le captopril (dose cible : 50 mg trois fois par jour) a présenté une mortalité globale moindre que le groupe recevant le losartan (dose cible : 50 mg par jour) (16,4 % c. 18,2 %, p=0,069). Cette différence n'était cependant pas statistiquement significative.

Les résultats de ces études encouragent l'utilisation du valsartan ou du candésartan plutôt que du losartan en post-infarctus du myocarde. Les lignes directrices américaines soulignent que les ARA peuvent être utiles chez les patients intolérants aux IECA et qui présentent une insuffisance cardiaque clinique ou une fonction du ventricule gauche diminuée après un infarctus du myocarde¹. Le suivi de la kaliémie, de la créatinine et de la tension artérielle est nécessaire lorsqu'un IECA/ARA est instauré ou lorsque les doses sont augmentées afin d'éviter, entre autres, le risque d'hypotension et de néphrotoxicité¹⁰.

Combinaison IECA et ARA

La combinaison IECA-ARA chez des patients insuffisants cardiaques (NYHA II-IV) a été évaluée dans trois études, soit CHARM-Added, Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) et VALLANT^{19,21,22}.

L'étude CHARM-Added a démontré la supériorité de la combinaison IECA-candésartan (dose cible : 32 mg par jour) par rapport à un IECA utilisé seul pour ce qui est de l'issue composée de la mortalité cardiovasculaire et des hospitalisations pour exacerbations d'insuffisance cardiaque (37,9 % c. 42,3 %, p=0,011)²¹. De son côté, l'étude Val-HeFT a démontré la supériorité de la combinaison IECA-valsartan (dose cible : 160 mg 2 fois par jour) par rapport à un IECA utilisé seul pour ce qui est de l'issue composée de mortalité et morbidité incluant la mortalité globale, les arrêts cardiaques avec réanimation, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et l'administration d'inotropes ou de vasodilatateurs intraveineux pour une durée supérieure à quatre heures sans hospitalisation (28,8 % c. 32,1 %, p=0,009)²². Cependant, aucune différence pour la mortalité globale n'a été constatée entre les groupes (19,7 % c. 19,4 %, p=0,8), et une augmentation de la mortalité globale a été constatée chez les patients recevant à la fois un bêta-bloqueur, un IECA et le valsartan. Enfin, à la fois dans l'étude CHARM-Added et dans l'étude Val-HeFT, une augmentation de certains effets indésirables (hypotension, étourdissements, insuffisance rénale et hyperkaliémie) a été constatée chez les patients recevant la combinaison IECA-ARA.

La troisième étude, VALLANT, est la seule de ces études qui se déroulait en post-infarctus du myocarde¹⁹. Également en plus des groupes recevant le captopril ou le valsartan, cette étude disposait d'un groupe recevant les deux agents, soit le captopril (dose cible : 50 mg TID) et le valsartan (dose cible : 80 mg BID). La mortalité cardiovasculaire dans ce dernier groupe était similaire à celle dans le groupe captopril (16,9 % c. 16,9 %, p=0,95), mais avec une augmentation de l'incidence d'effets indésirables menant à une réduction des doses (28,9 % c. 21,8 %, p<0,05) ou à un arrêt du traitement (6,8 % c. 5,7 %, p<0,05).

À la suite de ces études, l'ACC/AHA recommande la combinaison IECA-ARA uniquement chez les patients toujours symptomatiques de leur insuffisance cardiaque congestive malgré le traitement optimal avec un IECA et ayant une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à 40 % (IIbB). Étant donné le risque d'hyperkaliémie, la prudence s'impose particulièrement en cas d'utilisation concomitante d'un ARA et d'un IECA¹⁰. La créatinine et la tension artérielle doivent également être suivies de près lorsque la combinaison IECA-ARA est utilisée¹⁰.

Antagonistes des récepteurs de l'aldostérone

Recommandations

Dans le cadre des dernières recommandations de l'ACC/AHA, il a été suggéré d'ajouter un bloqueur des récepteurs de l'aldostérone à long terme chez les patients en post-infarctus du myocarde recevant un IECA à doses optimales, ayant une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à 40 % et présentant des signes cliniques d'insuffisance cardiaque ou du diabète (IA). Cette classe de médicaments n'est pas recommandée chez des patients présentant de l'insuffisance rénale (créatinine sérique > 221 mmol/L chez l'homme ou > 177 mmol/L chez la femme) ou de l'hyperkaliémie (potassium sérique > 5 mmol/L).

Études cliniques

Une étude retient notre attention concernant cette catégorie d'agents thérapeutiques. Il s'agit de l'étude Eplerenone Post-acute myocardial infarction Heart failure Efficacy and SURvival Study (EPHESUS), qui comparait l'éplérénone (jusqu'à 50 mg/jour) au placebo chez des patients en post-infarctus du myocarde présentant une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à 40 % dans les 14 jours suivant l'infarctus du myocarde²³. Cette étude a démontré une diminution de 15 % de la mortalité toutes causes confondues (IC95 % 0,75-0,96, p=0,008) ainsi qu'une diminution de 13 % de la composante de mortalité cardiovasculaire et d'hospitalisation pour événement cardiovasculaire (IC95 % 0,79-0,95, p=0,002) dans le groupe éplérénone. Le lecteur est invité à consulter l'article « Nouveautés en insuffisance cardiaque » pour un résumé plus exhaustif du contenu de cette étude¹⁷.

Les résultats de l'étude EPHESUS placent l'éplérénone au rang de complément à la médication de base chez cette population (IECA, ARA, bêta-bloqueur, diurétique, reperfusion)²³. Ainsi, l'éplérénone deviendra, lorsqu'elle sera commercialisée au Canada, une alternative intéressante à la spironolactone. En effet, de par sa plus grande spécificité pour les récepteurs de l'aldostérone, l'éplérénone est dépourvu d'effets anti-androgènes souvent reprochés à la spironolactone, soit la gynécomastie, la douleur aux seins, l'impuissance et les irrégularités menstruelles^{1,17}. Toutefois, le risque d'hyperkaliémie et d'aggravation de la fonction rénale sont des effets indésirables communs à l'éplérénone et à la spironolactone.

Nitrates

Recommandations

Nitroglycérine sublinguale

Parmi les nouveautés des dernières lignes directrices de l'ACC/AHA portant sur le traitement pharmacologique de l'IMÉST, notons la diminution du nombre de doses de nitroglycérine sublinguale à UNE seule dose avant de contacter les services médicaux d'urgence¹. En effet, si l'inconfort ou la douleur n'est pas amélioré ou s'aggrave cinq minutes après la prise d'une dose de nitroglycérine sublinguale, il est recommandé de contacter immédiatement les services médicaux d'urgence (IC). Cette recommandation encourage un contact précoce des services médicaux d'urgence lorsque le patient présente des symptômes suggestifs d'un infarctus du myocarde. Le groupe de travail canadien croit qu'un délai de dix minutes avant d'appeler les services médicaux d'urgence est raisonnable². Ceci est basé sur le fait que plusieurs patients avec des antécédents d'angine ne démontrent pas d'amélioration de leur inconfort à la poitrine après cinq minutes et requièrent plus d'une dose de nitroglycérine.

Lorsque les services médicaux d'urgence sont contactés, les patients avec un inconfort ischémique doivent recevoir de la nitroglycérine sublinguale (0,4 mg) toutes les cinq minutes pour un total de trois doses; par la suite, une évaluation doit être faite afin de vérifier la nécessité d'utiliser de la nitroglycérine intraveineuse (IC).

Nitroglycérine intraveineuse

La nitroglycérine intraveineuse est utile pour soulager les douleurs ischémiques et traiter l'hypertension, la congestion pulmonaire et les symptômes d'insuffisance cardiaque (IC), et ce, pendant les 48 premières heures (IB). Cependant, en aucun cas elle ne doit empêcher l'administration de médicaments diminuant la mortalité (p. ex. IECA, bêta-bloqueur) (IB). Également, elle ne doit pas être utilisée chez des patients ayant une tension artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg ou une diminution égale ou supérieure à 30 mm Hg de la tension artérielle systolique par rapport aux valeurs de base, chez les

patients tachycardes (> 100 battements/minute) ou bradycardes (< 50 battements/minute) ou chez les patients avec un infarctus droit suspecté (IIIC) et chez les patients ayant utilisé un inhibiteur de la phosphodiesterase pour la dysfonction érectile dans les 24 dernières heures (48 heures pour le tadalafil) (IIIB). L'administration de nitrates intraveineux, per os ou topiques, au-delà de 48 heures après un infarctus du myocarde est utile pour traiter l'angine récurrente ou la persistance d'une défaillance cardiaque si leur utilisation n'empêche pas celle de bêta-bloqueurs ou d'IECA (IB). En l'absence d'angine récurrente ou de défaillance cardiaque, l'utilisation de nitrates au-delà de 24 à 48 heures peut être utile; toutefois, les bénéfices semblent minces et ne sont pas bien établis (IIbB). Le traitement à long terme des patients après un infarctus du myocarde devrait inclure de la nitroglycérine sublinguale au besoin afin de soulager les symptômes d'ischémie¹.

Bloqueurs des canaux calciques

Recommandations

L'efficacité des bloqueurs des canaux calciques après un IMÉST est limitée. Il est raisonnable d'utiliser du diltiazem ou du vérapamil chez les patients présentant une inefficacité ou une contre-indication (p. ex. bronchospasme) aux bêta-bloqueurs afin de soulager l'ischémie ou de contrôler la réponse ventriculaire rapide lors de fibrillation ou flutter auriculaire après un IMÉST, et ce, en l'absence d'IC, de dysfonction du ventricule gauche ou d'un bloc auriculo-ventriculaire (IIaC). Appuyé par les études ayant démontré un excès de mortalité précoce, l'usage de la nifédipine à libération immédiate est contre-indiqué dans le traitement de l'IMÉST (III)^{24,25}.

Études cliniques

La nifédipine à longue action n'a pas démontré d'augmentation de l'incidence d'événements cardiaques chez des patients après un infarctus du myocarde dans une récente étude rétrospective²⁶. Les effets bénéfiques potentiels de l'amlodipine et de la félodipine (bloqueur des canaux calciques de type dihydropyridine de seconde génération à longue action) dans le traitement de l'IMÉST n'ont pas été évalués spécifiquement. Toutefois, des études cliniques ayant évalué ces médicaments dans l'insuffisance cardiaque [études Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) et Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation (PRAISE)] et la maladie coronarienne stable [étude The Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT)] ont obtenu un faible bénéfice ou aucun bénéfice sans effets délétères^{27,28}. L'extrapolation des résultats de ces études ne confirme pas nécessairement l'innocuité de ces agents chez les patients en phase aiguë d'infarctus du myocarde. Néanmoins, ces agents, particulièrement l'amlodipine, sont utilisés en clinique chez les patients avec infarctus du myocarde lorsque le contrôle de l'hypertension n'est pas

optimal malgré l'utilisation de thérapies prouvées efficaces (bêta-bloqueurs, IECA).

L'étude Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis post-Thrombolysis (INTERCEPT) a inclus 874 patients avec infarctus aigu du myocarde traités avec un agent thrombolytique ne présentant pas d'IC²⁹. Les patients ont été randomisés au diltiazem per os (300 mg par jour) ou au placebo dans les 36 à 96 heures suivant le début de l'infarctus. Cette étude n'a obtenu aucune différence de l'incidence de la composante de décès cardiaque, de réinfarctus non fatal et d'ischémie récurrente à six mois (23 % c. 30 %, p=0,07). Toutefois, le diltiazem a diminué de façon significative l'incidence de la composante de réinfarctus non fatal et d'ischémie réfractaire ou récurrente. La nécessité d'une revascularisation seule était également réduite pour le groupe diltiazem.

Antiarythmiques

Les antiarythmiques habituellement utilisés dans le traitement des arythmies qui surviennent en complications d'un IMÉST ne seront pas traités dans le présent article. Le lecteur est invité à consulter les dernières recommandations basées sur les lignes directrices à cet effet¹.

Hypolipémiants

Recommandations et études cliniques

Idéalement, les patients admis en infarctus du myocarde doivent avoir une mesure de leur bilan lipidique dans les 24 heures suivant le début de leurs symptômes, si un tel bilan n'a pas été effectué récemment. À la suite de ce délai, la validité du bilan se trouve diminuée, notamment à cause de la prise d'héparine non fractionnée et de l'événement aigu en cours¹⁰.

À la suite des dernières recommandations de l'ACC/AHA en matière de dyslipidémie, tout patient ayant subi un infarctus du myocarde se doit d'être traité au même titre que tous les patients à risque élevé d'événements cardiovasculaires¹. Cela implique l'introduction d'une médication hypolipémiante, de préférence une statine, en plus de la diète pauvre en gras et en cholestérol. La cible thérapeutique pour le niveau de LDL chez les patients à haut risque d'événements cardiovasculaires est fixée à 2,6 mmol/L ou moins (IA), mais certaines lignes directrices ont également établi un objectif optionnel visant à atteindre un niveau de LDL sous 1,8 mmol/L³⁰. Ce dernier objectif est appuyé par les résultats des études Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis In Myocardial Infarction 22 (PROVE IT–TIMI 22) et Treating to New Targets (TNT), qui sont présentées dans cette section. Les LDL sont dorénavant la cible thérapeutique principale en matière de dyslipidémie en post-infarctus du myocarde^{31,32}.

Les premières études portant sur la prévention secondaire des statines excluaient les patients ayant subi un infarctus du myocarde dans les trois mois avant le début de l'étude^{33,34}. Des études subséquentes ont constaté la présence de bénéfices potentiels associés au début précoce d'une thérapie à base de statines durant l'hospitalisation pour syndrome coronarien aigu. L'une de ces études, Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL), comparait l'atorvastatine 80 mg au placebo chez 3 086 patients ayant subi un épisode d'angine instable ou un infarctus du myocarde³⁵. Cette étude a montré une diminution de l'incidence de décès, d'infarctus du myocarde non fatal, de réanimation à la suite d'un arrêt cardiaque et d'ischémie myocardique symptomatique récurrente dans les 16 semaines suivant le début du traitement à l'étude dans le groupe atorvastatine (14,8 % c. 17,4 %, p=0,048). Cependant, cette étude a également démontré une plus grande incidence d'élévation des enzymes hépatiques à plus de trois fois la limite supérieure de la valeur normale dans le groupe atorvastatine, ce qui appelle à un suivi étroit en début de traitement (2,5 % c. 0,6 %, p<0,001).

L'étude PROVE IT–TIMI 22 a comparé la pravastatine 40 mg à l'atorvastatine 80 mg chez 4 162 patients ayant subi un IMÉST ou un épisode d'angine instable à haut risque, avec ou sans élévation du segment ST, et ayant un cholestérol total élevé (> 6,21 mmol/L si aucun traitement hypolipémiant et > 5,18 mmol/L si traitement hypolipémiant en cours)³¹. Dans cette étude, le groupe atorvastatine a atteint un niveau de LDL plus bas que le groupe pravastatine (1,6 mmol/L c. 2,46 mmol/L, p<0,001). Cette étude a également obtenu une diminution de 16 % de l'incidence de décès, d'infarctus du myocarde, d'angine instable nécessitant une hospitalisation, de revascularisation et d'accident vasculaire cérébral à 24 mois dans le groupe atorvastatine comparativement au groupe pravastatine (22,4 % c. 26,3 %, p=0,005). Ces résultats encouragent fortement un traitement agressif des dyslipidémies de manière précoce à la suite d'un syndrome coronarien aigu. Récemment, l'étude TNT a confirmé les avantages d'un traitement agressif des dyslipidémies chez les patients atteints de maladie coronarienne³². Dans cette étude, 10 001 patients ayant atteint un niveau de LDL inférieur à 3,4 mmol/L après avoir reçu de l'atorvastatine 10 mg quotidiennement pendant huit semaines ont été randomisés en deux groupes. Le premier groupe a reçu une dose de 80 mg d'atorvastatine par jour, alors que le second groupe a poursuivi son traitement avec l'atorvastatine 10 mg. L'attribution de la médication s'est faite en double aveugle. Le niveau moyen de LDL atteint au cours de l'étude dans le groupe atorvastatine 80 mg était de 2,0 mmol/L, alors qu'il était de 2,6 mmol/L dans le groupe atorvastatine 10 mg. Également, le groupe atorvastatine 80 mg a obtenu une réduction relative de 22 % de l'incidence de décès relié à une maladie coronarienne, un infarctus du myocarde non fatal et non relié à une procédure, une réanimation à la suite d'un arrêt cardiaque et un

accident vasculaire cérébral comparativement au groupe atorvastatine 10 mg (IC95 % 0,69-0,89).

De plus, l'importance de commencer un traitement hypolipémiant durant le séjour hospitalier chez les patients subissant une ICP a été mise en valeur par l'étude de Aronow et coll.³⁶. Cette étude a démontré que trois fois plus de patients sont sous traitement hypolipémiant six mois après leur séjour hospitalier pour une ICP si un traitement hypolipémiant est commencé pendant le séjour hospitalier ($p < 0,001$). Ces résultats, bien qu'ils aient été obtenus chez une population ciblée, pourraient possiblement être extrapolés chez les patients subissant un infarctus du myocarde.

Par ailleurs, les patients ayant un taux de HDL sous 1,03 mmol/L ou un taux de cholestérol non HDL supérieur à 3,36 mmol/L doivent miser initialement sur des mesures non pharmacologiques (exercice, perte de poids, arrêt tabagique) afin d'augmenter leur taux de HDL (IB). Par la suite, la niacine ou un fibrate peuvent être ajoutés au besoin afin d'abaisser le taux de cholestérol non HDL sous 3,36 mmol/L, tout en demeurant vigilant au point de vue des effets indésirables additifs que peuvent avoir les différentes classes de médications hypolipémiants (IIaB).

Enfin, chez les patients ayant un taux de triglycérides supérieur à 5,65 mmol/L, il est raisonnable d'ajouter un fibrate ou la niacine afin de diminuer le taux de cholestérol non HDL sous 3,36 mmol/L (IIaB).

Ézétimibe

Les recommandations actuelles ne font pas mention de l'ézétimibe, un inhibiteur sélectif de l'absorption du cholestérol de la famille des azétidinones qui est actuellement indiqué comme traitement d'appoint des dyslipidémies^{37,38}. Il agit en bloquant un récepteur de la bordure en brosse intestinale responsable de l'absorption du cholestérol alimentaire³⁷. L'utilisation de cet agent permet de diminuer l'absorption intestinale du cholestérol jusqu'à 50 %³⁷. À la suite des résultats de quelques études démontrant l'efficacité de l'ézétimibe à diminuer le niveau de LDL en monothérapie ou en combinaison avec les statines, il semble raisonnable d'ajouter cet agent chez les patients intolérants aux statines ou chez qui une thérapie optimale n'a pas réussi à atteindre les taux de LDL et de cholestérol non HDL désirés^{39,40}. L'ézétimibe est habituellement bien toléré et son profil d'effets indésirables, lorsqu'il est administré en monothérapie, est comparable à celui du placebo³⁸. Une élévation des transaminases supérieure à trois fois la normale lors de l'administration en association avec une statine (1,3 %), comparativement à l'administration d'une statine seule (0,4 %), constitue le seul effet noté. Ainsi, lors de l'administration concomitante de l'ézétimibe avec une statine, les enzymes hépatiques doivent être mesurées en début de traitement et, par la suite, selon les recommandations liées à l'utilisation d'une statine³⁸.

Bien que le risque de rhabdomyolyse soit rarement rapporté avec l'utilisation de l'ézétimibe seul ou en association, le patient doit être informé de ce risque et rapporter rapidement l'apparition de douleurs, faiblesses ou sensibilité musculaires.

Hormonothérapie de remplacement

Recommandations

À la suite des résultats des études Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS), The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Follow-up (HERS-2) et The Women's Health Initiative (WHI), l'hormonothérapie de remplacement (HTR) ne doit pas être administrée aux femmes postménopausées dans un but de prévention primaire ou secondaire des maladies cardiovasculaires (IIIa)⁴¹⁻⁴⁴. Il est également recommandé que les patientes sous HTR, au moment d'un IMÉST, en cessent l'utilisation. L'HTR ne doit pas être administrée lorsque la patiente est alitée à l'hôpital. Les femmes prenant une HTR depuis plus de un à deux ans et qui désirent la continuer pour des raisons autres que la protection cardiovasculaire doivent évaluer les risques et les bénéfices et connaître le risque potentiel accru d'événements cardiovasculaires lié à l'utilisation d'une HTR (IIIB).

Études cliniques

Les dernières données de HERS II parues en 2002 clarifient la place de l'HTR chez les femmes avec antécédents cardiovasculaires⁴². L'étude HERS, parue en 1998, est la première étude d'envergure, à répartition aléatoire, à double insu réalisée chez des femmes avec maladie coronarienne⁴¹. Les 2 763 femmes incluses dans cette étude ont reçu une pilule contenant 0,625 mg d'estrogène conjugué équin et 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone ou un placebo. Après un suivi de 4,1 ans, aucun bénéfice quant aux issues cardiovasculaires n'a été observé avec l'HTR. Outre cette déception, une variation inattendue dans le temps des événements coronariens a été observée. Une augmentation du risque d'événements coronariens (RR : 1,52; IC95 % 1,01-2,29) a été observée après la première année suivant le début de l'HTR, mais cette tendance s'est renversée par la suite. Une diminution du risque d'événements coronariens (RR : 0,67; IC95 % 0,43-1,04) a été observée dans le groupe traité pour les quatrième et cinquième années après le début du traitement avec l'HTR. L'étude HERS II consistait en un suivi ouvert de 2 321 sujets (93 %) provenant de l'étude HERS et tentait de confirmer les effets bénéfiques qui avaient été observés après la quatrième année de prise de l'HTR⁴². Au cours des 2,7 années additionnelles de suivi, le plus faible taux d'événements coronariens parmi le groupe traité après la quatrième année de l'étude HERS n'a pas persisté. Un risque d'événements coronariens similaire a été observé entre les deux groupes après un suivi total de 6,8 ans pour l'étude HERS II.

L'étude WHI est la première étude de grande envergure menée à double insu qui évaluait l'effet de l'HTR en prévention primaire de maladies cardiovasculaires et devait prendre fin en 2005⁴³. Plus de 27 000 femmes postménopausées ont été randomisées à 0,625 mg d'estrogène conjugué équin (\pm 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone) ou au placebo. Les sujets inclus étaient âgés entre 50 et 79 ans. La partie de l'étude se déroulant chez les femmes non hystérectomisées a été cessée prématurément en 2002, puisque les résultats de l'analyse intérimaire démontraient que le rapport bénéfices/risques de l'HTR était défavorable. À ce moment, 16 608 sujets avaient été inclus et suivis pendant 5,2 ans (au lieu des 8,5 ans initialement prévus). L'indice global représentait le premier événement pour chaque participante parmi les suivants : maladie coronarienne, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire, cancer du sein, cancer de l'endomètre, cancer du côlon, fracture de la hanche et mortalité pour une autre cause. Cet indice global était augmenté chez le groupe avec HTR avec un risque relatif (RR) de 1,15 (IC95 % 1,03-1,28). Chez les femmes traitées avec l'HTR pendant cinq ans, le nombre de cas supplémentaires par rapport au placebo est de sept pour les événements coronariens, de huit pour les accidents vasculaires cérébraux, de huit pour les embolies pulmonaires et de huit pour les cancers du sein invasifs pour 10 000 femmes par année. Également, chez les femmes traitées avec l'HTR pendant cinq ans, le nombre de cas en moins par rapport au placebo est de six pour les cancers colorectaux et de cinq pour les fractures de la hanche pour 10 000 femmes par année. Globalement, aucune différence n'a été notée quant à la mortalité de toute cause. Même si les risques absolus sont minimes, les auteurs concluent que les risques surpassent les bénéfices et que l'HTR ne doit pas être débutée ou continuée en prévention primaire des maladies cardiovasculaires.

Également dans l'étude WHI, parmi les 10 738 femmes réparties de façon aléatoire entre l'estrogène conjugué équin seul et le placebo, un risque accru d'accident vasculaire cérébral (RR : 1,39; IC95 % 1,10-1,77) a été observé après un suivi de 6,8 ans⁴⁵. Cette partie de l'étude a également été cessée prématurément, puisque ce risque accru n'était pas éthiquement acceptable chez des femmes en prévention primaire. Toutefois, aucune augmentation du risque de maladie coronarienne ou de cancer du sein n'a été notée, alors qu'une diminution du risque de fracture de la hanche (RR : 0,61; IC95 % 0,41-0,91) a été observée⁴⁵.

D'autres études de prévention primaire ou secondaire ont, durant ces dernières années, confirmé l'absence d'effet protecteur de l'HTR sur le plan cardiovasculaire [études The Papworth Hormone replacement therapy Atherosclerosis Study Enquiry (PHASE), The oEstrogen in the Prevention of ReInfarction Trial (ESPRIT), The Women's Estrogen-progestin Lipid Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial (WELL-HART)]^{1,46}.

Mesure non pharmacologique

Cardiostimulateurs-défibrillateurs implantables

Recommandations

Les dernières recommandations de l'ACC/AHA suggèrent d'implanter un cardiostimulateur-défibrillateur implantable chez les patients présentant de la fibrillation ventriculaire ou de la tachycardie ventriculaire soutenue avec conséquences hémodynamiques significatives plus de 48 heures après l'infarctus du myocarde (IA) ou chez les patients ayant fait un infarctus du myocarde dans le mois précédent, ayant une fraction d'éjection du ventricule gauche entre 31 % et 40 %, démontrant une instabilité électrique et démontrant de la fibrillation ventriculaire ou de la tachycardie soutenue lors d'une étude électrophysiologique (IB). Enfin, ces mêmes recommandations disent qu'il est raisonnable d'implanter un cardiostimulateur-défibrillateur implantable un mois ou plus après un infarctus du myocarde et trois mois ou plus après une revascularisation coronarienne chez tout patient avec une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure ou égale à 30 %, et ce, même s'il ne présente pas de fibrillation ventriculaire ou de tachycardie ventriculaire soutenue plus de 48 heures après l'infarctus du myocarde (IIaB). Cependant, les recommandations canadiennes à ce sujet, appuyées par les résultats de l'étude DINAMIT, suggèrent un délai minimum de 40 jours, et idéalement de 12 semaines, entre le moment de l'infarctus du myocarde et la prise de décision concernant la pose ou non d'un cardiostimulateur-défibrillateur implantable². Ce délai permet une évaluation adéquate de l'évolution de la fraction d'éjection du ventricule gauche, des co-morbidités et de l'espérance de vie à long terme des patients.

Études cliniques

Les premières études portant sur l'utilisation d'un cardiostimulateur-défibrillateur implantable n'ont pas ciblé le suivi des patients en phase précoce d'IM. En effet, les études Multicenter Automatic Defibrillator Trial (MADIT), Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigation (MUSST) et MADIT-2 n'ont inclus qu'un petit nombre de patients ayant subi un infarctus du myocarde dans le mois précédant la randomisation⁴⁷⁻⁴⁹. Néanmoins, ces études ont obtenu des résultats soutenant l'utilisation d'un cardiostimulateur-défibrillateur implantable pour les patients à haut risque de mort subite après un infarctus du myocarde.

L'étude Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial (DINAMIT)⁵⁰, publiée en 2004, s'est penchée sur la pertinence d'implanter un cardiostimulateur-défibrillateur implantable précocement durant le mois suivant un infarctus du myocarde chez des patients présentant une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à 35 %. En effet, la fraction d'éjection du ventricule gauche est un critère souvent utilisé pour justifier l'utilisation d'un cardiostimulateur-défibrillateur implantable dans la préven-

tion d'arythmies ventriculaires mortelles. Cependant, comme plusieurs patients voient leur fraction d'éjection du ventricule gauche s'améliorer dans les mois suivants leur infarctus du myocarde et que les cardiostimulateurs-défibrillateurs implantables sont des appareils coûteux, il devenait important de répondre à cette question. Dans l'étude DINAMIT, les patients étaient randomisés à recevoir ou non un cardiostimulateur-défibrillateur implantable six à 40 jours après leur infarctus du myocarde, puis étaient suivis pendant 30 ± 13 mois avec comme issue primaire la mortalité globale. L'incidence de cette issue s'est révélée similaire dans les deux groupes, ce qui amène à penser qu'il est pertinent d'attendre chez la plupart des patients que la fonction ventriculaire gauche ait récupéré au maximum avant d'envisager un tel investissement d'énergie et d'argent.

Conclusion

En conclusion, le traitement des patients avec IMÉST est devenu plus complexe au cours des dernières années. Il continue d'évoluer et est encore, malheureusement, sous-optimal. Il est primordial que le pharmacien connaisse les récentes recommandations et études publiées afin d'optimiser le traitement des patients avec IMÉST.

Pour toute correspondance :

Julie Méthot

Département de pharmacie, Hôpital Laval

2725, chemin Sainte-Foy

Sainte-Foy (Québec) G1V 4G5

Téléphone : (418) 656-4590

Télécopieur : (418) 656-4656

Courriel : Julie.Methot@crhl.ulaval.ca

Abstract

Objective: To discuss new therapeutic alternatives in the treatment of ST segment elevation myocardial infarction. To present the recent recommendations proposed by American and Canadian guidelines.

Data source and study selection: The American guidelines published in 2004 as well as those adapted by the Canadian working group were consulted. A medline search spanning the period of January 2000 to April 2005 was conducted.

Data Analysis: Research with respect to the treatment of ST segment elevation myocardial infarction is currently expanding. Reperfusion therapy, including angioplasty or the administration of a thrombolytic agent, is the cornerstone of treatment and must be enacted as soon as possible after the onset of ischemia. Some studies support the use of platelet glycoprotein IIa/IIIb antagonists combined with reperfusion therapy in the treatment of ST segment elevation myocardial infarction. Acetylsalicylic acid, heparin, renin-angiotensin-aldosterone system drugs, beta-blockers as well as nitroglycerin comprise the standard treatment of ST segment elevation myocardial infarction. Some recent studies will further define the role of clopidogrel and bivalirudin in this patient population. In addition, early use of statins in the acute phase of ST segment elevation myocardial infarction improves patient prognosis.

Conclusion: The treatment of patients with ST segment elevation myocardial infarction has become increasingly complex in the last few years. Despite being in constant evolution, the treatment is still sub-optimal. In order to optimize the treatment of such patients, it is of primary importance that the pharmacist is aware of new studies and recommendations.

Key words: myocardial infarction, angiotensin II receptor blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, statins, warfarin, hormonal replacement therapy, implantable defibrillators

Références

1. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M et coll. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction-executive summary : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110:588-636.
2. Armstrong PW, Bogaty P, Buller CE, Dorian P, O'Neill BJ. The 2004 ACC/AHA Guidelines : a perspective and adaptation for Canada by the Canadian Cardiovascular Society Working Group. *Can J Cardiol* 2004;20:1075-9.
3. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347:969-74.
4. van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW, Deckers JW, Grobbee DE. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:109-13.
5. Jeddy AS, Gleason BL. Aspirin and warfarin versus aspirin monotherapy after myocardial infarction. *Ann Pharmacother* 2003;37:1502-5.
6. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease : a meta-analysis. *JAMA* 1999;282:2058-67.
7. Fiore LD, Ezekowitz MD, Brophy MT, Lu D, Sacco J, Peduzzi P. Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program Clinical Trial comparing combined warfarin and aspirin with aspirin alone in survivors of acute myocardial infarction : primary results of the CHAMP study. *Circulation* 2002;105:557-63.
8. Hertz J, Holm J, Peterson M, Karlson BW, Haglid EM, Erhardt L. Effect of fixed low-dose warfarin added to aspirin in the long term after acute myocardial infarction; the LoWASA Study. *Eur Heart J* 2004;25:232-9.
9. Brouwer MA, van den Bergh PJ, Aengevaeren WR, Veen G, Luijten HE, Hertzberger DP et coll. Aspirin plus coumarin versus aspirin alone in the prevention of reocclusion after fibrinolysis for acute myocardial infarction : results of the Antithrombotics in the Prevention of Reocclusion In Coronary Thrombolysis (APRICOT)-2 Trial. *Circulation* 2002;106:659-65.
10. Antman EM, Colucci WS, Gotto AM, Josephson ME, Loscalzo J, Oparil S et coll. Cardiovascular therapeutics. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2002. 112-4, 540, 592, 728-30.
11. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction : the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-90.
12. COMMIT/CCS-2 shows early hazard from IV beta blockade in higher-risk acute-MI patients. <http://www.theheart.org> (site visité le 26 avril 2005).
13. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction : systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Circulation* 1998;97:2202-12.
14. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
15. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease : randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-8.
16. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J et coll. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058-68.
17. De Dens S, Brouillette D. Nouveautés en insuffisance cardiaque. *Pharmactuel* 2005;37:134-44.
18. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B et coll. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-6.
19. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP et coll. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-906.
20. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction : the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet* 2002;360:752-60.
21. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL et coll. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors : the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-71.
22. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.
23. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B et coll. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
24. Wilcox RG, Hampton JR, Banks DC, Birkhead JS, Brooksby IA, Burns-Cox CJ et coll. Trial of early nifedipine in acute myocardial infarction : the Trent study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:1204-8.
25. Goldbourt U, Behar S, Reicher-Reiss H, Zion M, Mandelzweig L, Kaplinsky E. Early administration of nifedipine in suspected acute myocardial infarction. The Secondary Prevention Reinfarction Israel Nifedipine Trial 2 Study. *Arch Intern Med* 1993;153:345-53.
26. Tani S, Watanabe I, Nagao K, Kikushima K, Watanabe K, Anazawa T et coll. Efficacy of calcium channel blocker in the secondary prevention of myocardial infarction-retrospective analysis of the 10-year prognosis or coronary thrombolysis-treated patients. *Circ J* 2004;68:853-9.
27. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dunkman WB, Loeb H et coll. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril : V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation* 1997;96:856-63.
28. Mancini GB, Pitt B. Coronary angiographic changes in patients with cardiac events in the Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT). *Am J Cardiol* 2002;90:776-8.
29. Boden WE, van Gilst WH, Scheldewaert RG, Starkey IR, Carlier MF, Julian DG et coll. Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents : a randomised placebo-controlled trial. Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis post-Thrombolysis (INTERCEPT). *Lancet* 2000;355:1751-6.
30. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Humminghake DB et coll. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:720-32.
31. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R et coll. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
32. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC et coll. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2005.
33. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Design and baseline results of the Scandinavian Simvastatin Survival Study of patients with stable angina and/or previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993;71:393-400.
34. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye L, Brown LE, Hamm P, Cole TG et coll. Rationale and design of a secondary prevention trial of lowering normal plasma cholesterol levels after acute myocardial infarction : the Cholesterol and Recurrent Events trial (CARE). *Am J Cardiol* 1991;68:1436-46.
35. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D et coll. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes : the MIRACL study : a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-8.
36. Aronow HD, Novaro GM, Lauer MS, Brennan DM, Lincoff AM, Topol EJ et coll. In-hospital initiation of lipid-lowering therapy after coronary intervention as a predictor of long-term utilization : a propensity analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:2576-82.
37. Patel SB. Ezetimibe: a novel cholesterol-lowering agent that highlights novel physiologic pathways. *Curr Cardiol Rep* 2004;6:439-42.
38. Association des pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. Ottawa : 2004. 840-2.
39. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, Bays H, Manion CV, Lipka LJ et coll. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2003;24:729-41.
40. Feldman T, Koren M, Insull W, Jr., McKenney J, Schrott H, Lewin A et coll. Treatment of high-risk patients with ezetimibe plus simvastatin co-administration versus simvastatin alone to attain National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III low-density lipoprotein cholesterol goals. *Am J Cardiol* 2004;93:1481-6.
41. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B et coll. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-13.
42. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M et coll. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy : Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:49-57.
43. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women : principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
44. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobo N, Fabunmi RP et coll. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:e29-e50.
45. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H et coll. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy : the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-12.
46. Warren MP. A comparative review of the risks and benefits of hormone replacement therapy regimens. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1141-67.
47. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H et coll. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1933-40.
48. Lee KL, Hafley G, Fisher JD, Gold MR, Prystowsky EN, Talajic M et coll. Effect of implantable defibrillators on arrhythmic events and mortality in the multicenter unsustained tachycardia trial. *Circulation* 2002;106:233-8.
49. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS et coll. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83.
50. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R et coll. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481-8.

Traitement de la constipation chez une femme enceinte avec le polyéthylène-glycol avec électrolytes : notification d'un cas et revue des écrits scientifiques

Sophie Otis, Ema Ferreira

Résumé

Objectif : Rapporter un cas à la suite de l'utilisation du polyéthylène-glycol avec électrolytes en grossesse pour le traitement de la constipation rebelle.

Résumé du cas : Une femme de 23 ans, enceinte de 24 semaines, est admise à l'hôpital en travail pré-terme. On constate, à l'examen, une incompétence cervico-isthmique avec membranes bombantes. La patiente est donc mise au repos strict au lit. L'alitement forcé et la crainte par la patiente d'un accouchement prématuré engendré par un effort pour l'élimination de fèces causent d'importants problèmes de constipation.

Discussion : La patiente, aux prises avec des troubles de constipation, a été traitée à l'aide du plan de traitement usuel au CHU Sainte-Justine pour la femme enceinte. À la suite de l'inefficacité des traitements administrés, l'utilisation du polyéthylène-glycol avec électrolytes, un agent osmotique habituellement peu utilisé et moins documenté dans les cas de constipation chez la femme enceinte, a été efficace.

Conclusion : La patiente a bien répondu au traitement avec le polyéthylène-glycol avec électrolytes pour soigner sa constipation rebelle.

Mots-clés : constipation, grossesse, polyéthylène-glycol avec électrolytes

Introduction

On estime que le tiers de la population des pays occidentaux industrialisés souffre de constipation, qui touche plus les femmes que les hommes¹. La constipation atteint environ le tiers des femmes au cours du premier ou du troisième trimestre de la grossesse, mais elle peut se manifester à tous les trimestres². La constipation peut être causée par divers facteurs tels une compression de l'utérus sur le côlon, un recours à des vitamines prénatales ainsi qu'à des suppléments de minéraux qui contiennent du fer et du calcium, une diète pauvre en fibres et en fluides et une diminution de l'activité physique durant la grossesse³. De plus, la constipation peut être liée à une diminution du tonus musculaire causée possiblement par une augmentation du niveau de progestérone durant la grossesse⁴.

Histoire de la maladie

Le cas à l'étude est celui d'une jeune femme de 23 ans qui, à sa 24^e semaine de grossesse, se présente à l'hôpital avec des contractions utérines. Après un examen médical, on lui diagnostique une incompétence cervico-isthmique avec membranes bombantes. Elle est tout de suite mise au repos strict au lit et couchée en position Trendelenbourg (la tête inclinée vers le bas). Cette patiente souffrait de constipation avant sa grossesse; l'alitement forcé de même que sa crainte d'accouchement prématuré dû à un effort pour l'élimination de fèces lui causent beaucoup de problèmes de constipation.

Antécédents

Antécédents médicaux et problèmes actuels

Outre ses problèmes de constipation, cette patiente souffre d'asthme, qui est contrôlé à l'aide de fluticasone en inhalation 250 µg BID et de salbutamol 200 µg en inhalation au besoin. Des examens médicaux antérieurs ont permis d'identifier la présence d'un souffle cardiaque sans conséquences médicales. Enfin, cette patiente est anémique (Hb = 105 g/L) et prend des suppléments de fer.

Antécédents obstétricaux

Cette patiente en est à sa troisième grossesse. Elle a déjà eu deux grossesses qui n'ont pas été menées à terme; la première grossesse s'est arrêtée au premier trimestre et elle a eu une perte foetale à 22 semaines à sa dernière grossesse à la suite du décollement prématuré d'un placenta normalement inséré. Lors des grossesses antérieures, elle a souffert de thyrotoxicose gravidique et ne semble pas présenter les symptômes de cette pathologie lors de la grossesse en cours.

Profil pharmacologique

Le tableau I présente les différents traitements pharmacologiques qui ont été administrés à cette patiente pour soulager ses problèmes de constipation. Il faut mention-

Sophie Otis, B. Sc., est étudiante en pharmacie.

Ema Ferreira, B. Pharm, M. Sc., Pharm. D. est pharmacienne au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine et professeure agrégée de clinique à l'Université de Montréal.

ner que la prise quotidienne de comprimés de fer (FeSO₄ 300 mg po BID) pour le traitement de l'anémie de la patiente contribuait à aggraver l'état de constipation persistante chez celle-ci. Étant donné que la patiente ne répondait à aucun traitement conventionnel administré pour la constipation, nous avons recommandé, en seconde ligne, un traitement avec le polyéthylène glycol avec électrolytes (PEG+E), le seul médicament qui a été efficace pour la soulager. Après 78 jours d'hospitalisation, elle est repartie chez elle à 34 semaines de grossesse (âge gestationnel auquel le risque d'un accouchement très prématuré est écarté) jusqu'au moment de l'accouchement en poursuivant son traitement au PEG+E et n'a pas eu besoin de réajustement de la dose. Elle a donné naissance à un garçon en santé à 38 semaines de grossesse. À la suite de l'accouchement, elle a voulu poursuivre le traitement avec le PEG+E à la même dose pour contrôler ses problèmes de constipation. L'utilisation de ce produit a été efficace et la patiente n'a éprouvé aucun effet secondaire.

Analyse

Le traitement de premier recours de la constipation chez la femme enceinte est l'utilisation des mesures non pharmacologiques énumérées à la figure 1. Lorsque les mesures non pharmacologiques ne suffisent pas, l'utilisation de laxatifs est envisagée. Des laxatifs qui sont peu absorbés systémiquement et qui ont un bon profil d'innocuité tant pour la mère que pour le fœtus sont choisis. Les agents de masse et les agents osmotiques sont les laxatifs

de premier recours, car leur absorption systémique est pratiquement nulle et ils n'ont pas d'impact sur l'équilibre hydroélectrique². Pour ce qui est du cas à l'étude, le traitement de la constipation a été basé sur un algorithme pour le traitement de la constipation chez la femme enceinte de notre centre hospitalier (figure 1). Étant donné que cette patiente était alitée, elle a reçu le traitement destiné à cette catégorie de patientes. En fait, l'utilisation des agents de masse n'est pas recommandée chez les patientes alitées, car il y a un risque de formation de fécalome. Les agents stimulants sont également sécuritaires durant la grossesse et sont utilisés lorsque les patientes ne répondent pas au traitement initial². Les laxatifs à éviter durant la grossesse sont l'huile de ricin, qui peut provoquer des contractions utérines, et les solutions hyperosmotiques, car elles peuvent induire une rétention hydrosodée². Le traitement conventionnel de la constipation n'a pas soulagé la constipation chez cette patiente et une autre option de traitement a été utilisée, soit le PEG+E.

Discussion

Le PEG+E fait partie de la classe thérapeutique des laxatifs osmotiques. Ce médicament est utilisé à d'importants volumes (4 litres) lors du nettoyage du côlon avant certaines chirurgies, une colonoscopie et à de plus petites doses pour le traitement de la constipation^{5,6}.

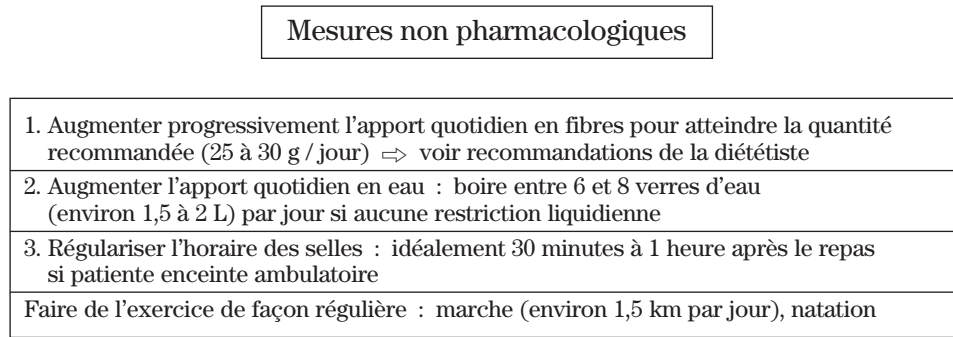
Le guide des soins palliatifs mentionne l'utilisation du PEG+E pour le traitement de la constipation rebelle⁷. De

Tableau I : Profil du traitement pharmacologique de la constipation

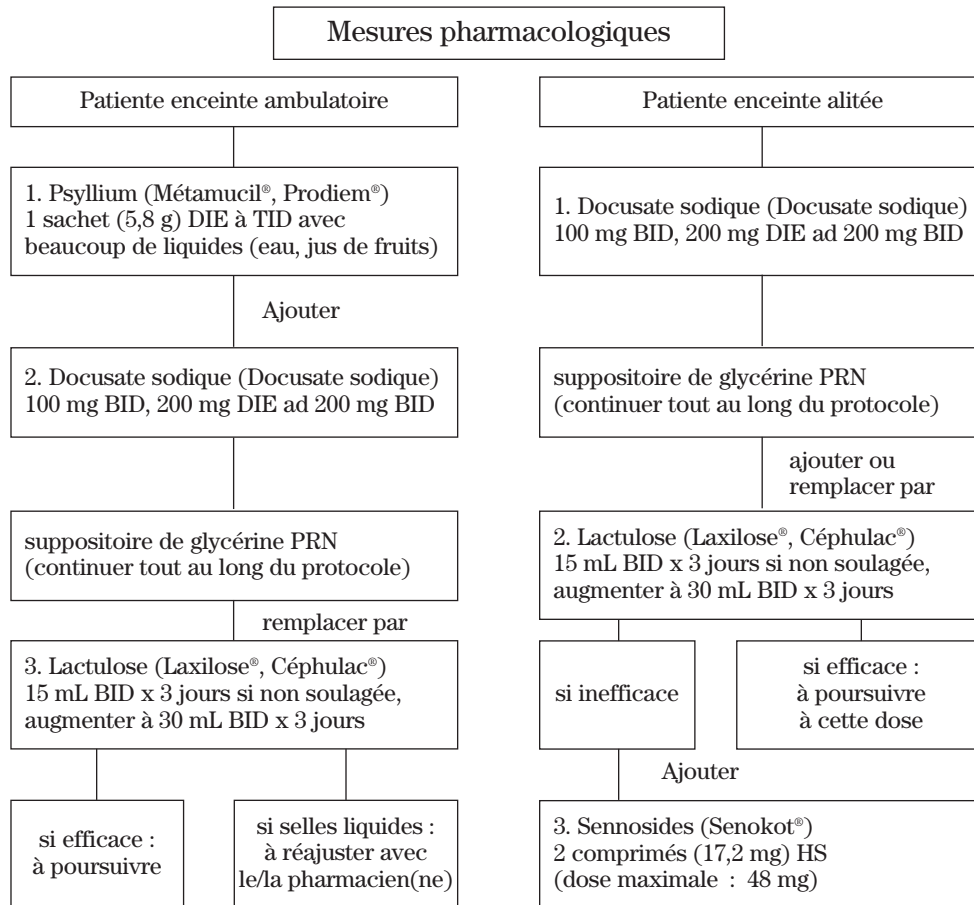
Date	Traitement	Résultats
30-09-2004	Docusate sodique 100 mg po BID	Constipation non soulagée.
01-10-2004	Docusate sodique 100 mg po augmenté 200 mg po BID PRN	Constipation non soulagée.
02-10-2004	Docusate sodique 200 mg po BID PRN Sennosides 8,6 mg po BID 1 suppositoire de glycérine IR 1 à 3 fois par jour	Constipation non soulagée.
12-10-2004	Cesser docusate sodique 200 mg po BID PRN Lactulose débuté à 15 mL po 2 fois par jour Sennosides 8,6 mg po au coucher PRN (pris régulièrement) 1 suppositoire de glycérine IR 1 à 3 fois par jour	Constipation non soulagée malgré la prise de sennosides régulièrement. Selles évacuées avec suppositoire de glycérine.
14-10-2004	Augmenter lactulose à 30 mL po BID Sennosides 8,6 mg po au coucher PRN (pris régulièrement) 1 suppositoire de glycérine IR 1 à 3 fois par jour	Constipation non soulagée. Selles évacuées avec suppositoire de glycérine.
3-11-2004	Lactulose continué à 30 mL po BID (dilué dans jus d'orange) Ajout de docusate sodique 200 mg po BID Sennosides 8,6 mg po au coucher PRN 1 suppositoire de glycérine IR 1 à 3 fois par jour PRN	Constipation non soulagée. Sang après chaque selle.
9-11-2004	PEG+E débuté 125 mL (7,5 g) po DIE (avec jus d'orange) Docusate sodique cessé Lactulose cessé Sennosides 8,6 mg po au coucher PRN 1 suppositoire de glycérine IR 1 à 3 fois par jour Tampons TucksMD après chaque selle et PRN	Constipation améliorée mais pas totalement soulagée. Selles dures.
29-11-2004	PEG+E augmenté à 180 mL (10,8 g) DIE (avec jus d'orange) Sennosides 8,6 mg po au coucher PRN (aucune dose requise) 1 suppositoire de glycérine IR 1 à 3 fois par jour Tampons TucksMD après chaque selle et PRN	Constipation soulagée (1 selle aux 2 jours). Pas de sang après les selles.

PEG+E = polyéthylène glycol avec électrolytes

Figure I : *Algorithme de traitement de la constipation chez la femme enceinte (CHU Sainte-Justine)*



SI NON EFFICACES...



Algorithme conçu par Hélène Lachance-Demers, pharmacienne qui était étudiante en pharmacie au moment de sa réalisation, en collaboration avec Ema Ferreira et Lise Gauthier, pharmaciennes.

plus, quelques études cliniques ont évalué l'utilisation de ce laxatif pour le traitement de la constipation chronique chez l'adulte. Le tableau II dresse un bref résumé de celles-ci⁸⁻¹⁵. En général dans ces études, le traitement avec le PEG+E pendant 10 jours à 20 semaines s'est avéré efficace et bien toléré.

Une seule étude utilisant le PEG+E chez la femme enceinte a été retrouvée lors de notre recherche documentaire. Cette étude ouverte de type observationnel a été effectuée chez 40 patientes enceintes de 8 à

38 semaines⁴. Ces patientes étaient recrutées pour participer à l'étude si elles souffraient de constipation se définissant par une évacuation spontanée moins que quatre fois par semaine ou par la présence de symptômes, soit une augmentation du temps de défécation, de la douleur, une urgence rectale, du tenesmus, des blessures anales ou des douleurs abdominales. Ces patientes recevaient 250 mL de PEG-4000 (Isocolan^{MD}, Golitely^{MD}, Nulitely^{MD}) deux fois par jour jusqu'à la première selle, puis une fois par jour pour un total de 15 jours. Trente-sept femmes ont complé-

Tableau II : Études cliniques avec le PEG+E dans le traitement de la constipation rebelle

Auteurs	Devis de l'étude	Traitements	Résultats
Cleveland et coll., 2001	Étude en chassé-croisé, randomisée, contrôlée N=23	Période contrôle (placebo), Placebo ou dose PEG+E (17g) durant 14 jours	Augmentation statistiquement significative de la fréquence des selles (1 selle aux 2 jours) par l'utilisation d'une thérapie journalière de PEG+E (17g) durant 14 jours vs placebo
Corazziari et coll., 2000	Étude à double insu, multicentrique, contrôlée contre placebo. Deux groupes parallèles. N=70	Période de contrôle PEG+E (17,5g) BID x 4 semaines PEG+E 17,5g ou placebo BID x 20 semaines	Soulagement de la constipation chez 70 % des patients prenant PEG+E et chez 20 % pour le placebo (p<0,001). Effets secondaires similaires dans les deux groupes.
DiPalma et coll., 2000	Étude contrôlée contre placebo, à double insu, randomisée, multicentrique parallèle N=151	PEG+E (17g) ou placebo (dextrose) po x 14 jours	Augmentation de la fréquence des selles observée avec l'utilisation de PEG+E comparé au placebo (4,5 vs. 2,7 selles par semaine en moyenne, p<0,001). Effets secondaires similaires dans les deux groupes.
Attar et coll., 1999	Étude comparative, multicentrique, randomisée N=115	PEG+E (13g) ou lactulose (10g) Après 2 semaines : possibilité de modifier dose selon la réponse au traitement	Meilleure efficacité (1,3 vs 0,9 selle par jour, p=0,005) et tolérance du PEG+E vs lactulose
Corazziari et coll., 1996	Étude contrôlée, multicentrique, double aveugle, placebo N=55	Période de contrôle (placebo) Placebo ou PEG+E (17,5g) BID x 8 semaines	Augmentation de la fréquence des selles, du temps de transit colorectal et amélioration des évacuations difficiles chez les patients souffrant de constipation non organique chronique par l'utilisation du PEG+E.
Klauser et coll., 1995	Étude contrôlée, randomisée, en chassé-croisé N=8	Placebo x 6 semaines PEG (60g) pour 6 autres semaines	Amélioration des fonctions du colon chez les patients avec un transit lent. Option additionnelle pour le traitement des patients réfractaires par le PEG.
Baldonado et coll., 1991	Étude prospective, en chassé-croisé, randomisée, à double insu. N=34	1-Placebo (0,5L) DIE x 7 jours puis PEG+E (0,5L) DIE x 7 jours. 2-PEG+E (0,5L) DIE x 7 jours puis placebo (0,5L) DIE x 7 jours	Efficacité (nombre de selles et consistance des selles) et sécurité du PEG+E pour le traitement de la constipation
Andorsky et coll., 1990	Étude à double insu, contrôlée, randomisée, en chassé-croisé N=32	1-Placebo (240 mL) DIE x 5 jours puis PEG+E (240 mL) DIE x 5 jours 2-Placebo (480 mL) DIE x 5 jours puis PEG+E (480 mL) DIE x 5 jours	Efficacité (fréquence et consistance des selles) avec le PEG+E statistiquement supérieure pour le traitement de la constipation chronique. Les effets indésirables avec le PEG+E sont peu fréquents et tolérables.

PEG+E = polyéthylène glycol avec électrolytes

té l'étude; il y a eu deux accouchements à 26 semaines et un avortement spontané. Les résultats de cette étude démontreraient une amélioration de la constipation tant chez les femmes souffrant de constipation de grossesse que chez celles ayant des antécédents de constipation, soit 14 femmes dans cette étude. Effectivement, la constipation a été résolue chez 27 femmes (73 %) et a été inchangée chez 10 patientes (27 %). Il n'y a pas eu de complications néonatales. Huit patientes (21,6 %) ont rapporté avoir eu des effets indésirables, soit de la nausée, de l'asthénie et de la douleur abdominale importante.

Aucune étude carcinogénique, mutagénique ou de fertilité n'a cependant été effectuée sur ce médicament. Certaines informations retrouvées dans la documentation scientifique ont guidé le choix de ce traitement. L'absorption systémique du PEG+E est négligeable et a un effet local⁶. Également, sous sa forme reconstituée, la sécrétion et l'absorption d'ions ou d'eau sont pratiquement nulles, car le PEG+E est une solution iso-osmotique. Puisque l'absorption de ce médicament est négligeable,

qu'il ne cause pas de déséquilibre hydro-électrique et que son poids moléculaire élevé (> 3000) ne traverse probablement pas la barrière placentaire, nous avons jugé que l'administration de ce produit serait sécuritaire chez la femme enceinte.

Les effets indésirables du PEG+E aux doses utilisées pour le traitement de la constipation sont rares. Les effets secondaires rapportés dans 50 % des cas sont la nausée, la plénitude abdominale et le ballonnement⁷. Ce produit n'entraîne pas de changement significatif dans l'équilibre hydroélectrique^{5,7}.

Conclusion

Dans cet article le cas d'une patiente enceinte aux prises avec une constipation rebelle a été présenté. L'utilisation du protocole préétabli pour le traitement de la constipation n'a pas soulagé adéquatement la condition de la patiente. La patiente a été traitée avec du PEG+E avec succès.

Abstract

Objective: To report the use of polyethylene glycol with electrolytes in the treatment of refractory constipation in a pregnant patient.

Case summary: A 23-year-old woman in her 24th week of pregnancy was admitted to the hospital in premature labour. Upon examination, she was found to have cervical incompetence with bulging membranes. The patient was restricted to bed rest. Forced bed rest and the patient's fear of premature labour caused by straining at stool cause important problems of constipation

Discussion: This patient was treated according to the Sainte Justine University Health Centre treatment protocol for constipation in pregnant women. Polyethylene glycol with electrolytes, an osmotic agent not commonly prescribed to pregnant women, was effective in treating refractory constipation in a pregnant woman.

Conclusion: The patient responded well to treatment with polyethylene glycol with electrolytes for her refractory constipation.

Key words: constipation, pregnancy, polyethylene glycol with electrolytes

Pour toute correspondance :

Ema Ferreira

Département de pharmacie

CHU Sainte-Justine

3175, chemin de la Côte Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Courriel : ema.ferreira@umontreal.ca

Références:

1. Klaschik E, Nauck F, Ostgathe C. Constipation – modern laxative therapy. *Support Care Cancer*. 2003 Nov;11(11):679-85. Epub 2003 Sep 20. Review.
2. Wald A. Constipation, diarrhea, and symptomatic hemorrhoids during pregnancy. *Gastroenterol Clin N Am* 2003;32:309-22.
3. Clarence E, Curry Jr, Demetris MB. Constipation. Dans : Berardie RR, McDermott JH, Newton GD, Oszko MA, Popovich NG, Rollins CJ et coll. *Handbook of non-prescription drugs : an interactive approach to self-care*. 14th ed. Washington : McGraw-Hill inc; 2004. p. 367-403.
4. Neri I, Blasi I, Castro P, Grandinetti G, Ricchi A, Facchinetti F. Polyethylene glycol electrolyte solution (Isocolan) for constipation during pregnancy : an observational open-label study. *J Midwifery Womens Health* 2004;49:355-8.
5. USPDI : Drug information for the health care professional. 25th ed. Taunton : Thomson Micromedex; 2005. p. 2427-9.
6. Repchinsky C, Welbanks L, Bisson R, rédacteurs Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. 9e éd. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada; 2003. p. 1459.
7. APES, Guide pratique des soins palliatifs : gestion de la douleur et autres symptômes. 3^e éd. Montréal : APES; 2002. p. 139-147.
8. Cleveland MV, Flavin DP, Ruben RA, Epstein RM, Clark GE. New polyethylene glycol laxative for treatment of constipation in adults : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *South Med J* 2001;94:478-81.
9. Corazzari E, Badiali D, Bazzocchi G, Bassotti P, Mastropaolo G, Lucà MG et coll. Long term efficacy, safety, and tolerability of low daily doses of isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF-100) in the treatment of functional chronic constipation. *Gut* 2000; 46:522-6.
10. DiPalma JA, DeRidder PH, Orlando RC, Kolts BE, Cleveland MB. A randomized, placebo-controlled, multicenter study of the safety and efficacy of a new polyethylene glycol laxative. *Am J Gastroenterol* 2000;95:446-50.
11. Attar A, Lémann M, Fergusin A, Halphen M, Boutron MC, Flourie B et coll. Comparison of a low dose of polyethylene glycol electrolyte solution with lactulose for treatment of chronic constipation. *Gut* 1999;44:226-30.
12. Corazzari E, Badiali D, Habib FI, Reboa G, Pitto G, Mazzacca G et coll. Small volume isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF-100) in treatment of chronic nonorganic constipation. *Dig Dis Sci* 1996;41:1636-42.
13. Klausner AG, Muhldorfer BE, Voderholzer WA, Wenzel G, Muller-Lissner SA. Polyethylene glycol 4000 for slow transit constipation. *Z Gastroenterol* 1995;33:5-8.
14. Baldonado YC, Lugo E, Uzcatégui AA, Guelrud M, Skornicki J. Evaluation and use of polyethylene glycol in constipated patients. *G E N* 1991;45:294-7.
15. Andorsky RI, Goldner F. Colonic lavage solution (polyethylene glycol electrolyte lavage solution) as a treatment for chronic constipation : a double blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 1990;85:261-5.
16. Neri I, Blasi I, Castro P, Grandinetti G, Ricchi A, Facchinetti F. Polyethylene glycol electrolyte solution (Isocolan) for constipation during pregnancy : an observational open-label study. *J Midwifery Womens Health* 2004;49:355-8.

FORMATION CONTINUE



24 et 25 novembre 2005 — Journées Mère-Enfant

- Lieu : Hôtel Gouverneur, Trois-Rivières • Renseignements : A.P.E.S., tél. : (514) 286- 0776
- Programme : www.apesquebec.org/formation



17 février 2006 — Journée cardiologie

- Lieu : Hôtel Gouverneur, Sainte-Foy • Renseignements : A.P.E.S., tél. : (514) 286-0776
- Programme : www.apesquebec.org/formation



6 et 7 avril 2006 — 45^e Congrès annuel de l'A.P.E.S.

- Lieu : Hôtel Hilton Bonaventure, Montréal • Renseignements : A.P.E.S., tél. : (514) 286-0776
- Programme : www.apesquebec.org/formation



5 mai 2006 — Journée Gériatrie

- Lieu : Hôtel Delta, Trois-Rivières • Renseignements : A.P.E.S., tél. : (514) 286-0776
- Programme : www.apesquebec.org/formation

La pharmacocinétique clinique des antirétroviraux : de la théorie à la pratique

Nancy L. Sheehan

Résumé

Objectif : Décrire le programme de pharmacocinétique clinique des antirétroviraux de Nijmegen, Pays-Bas, tel qu'observé lors de la bourse GlaxoSmithKline 2004.

Mise en contexte : Pendant six semaines, j'ai effectué un stage au Centre médical Radboud (Nijmegen, Pays-Bas) afin d'approfondir mes connaissances et mon expérience clinique sur la pharmacocinétique clinique des antirétroviraux. Près de 250 concentrations plasmatiques d'inhibiteurs de la protéase et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ont été analysées et interprétées pendant mon séjour. Des rapports d'avis pharmacologique ont été rédigés pour les médecins traitants pour chaque concentration plasmatique. Les prélèvements sanguins provenant de centres hospitaliers à travers les Pays-Bas ont été analysés avec une méthode analytique précise et fiable utilisant la chromatographie liquide à haute performance avec détection par rayons ultraviolets. Les concentrations plasmatiques ont été interprétées à l'aide de rapport de concentration et de quotient inhibiteur génotypique pour les inhibiteurs de la protéase et à l'aide de concentrations minimales et maximales visées pour les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Conclusion : Le programme de pharmacocinétique clinique des antirétroviraux à ce centre est hautement efficace, mais il pourrait bénéficier d'une collecte de données plus exhaustive afin d'individualiser davantage les interprétations et les recommandations d'ajustements posologiques.

Mots clés : pharmacocinétique, antirétroviral, rapport de concentration, quotient inhibiteur génotypique

Introduction

La pharmacocinétique clinique des antirétroviraux (ARV), qui consiste à individualiser les posologies des ARV en fonction des concentrations plasmatiques et des données de résistance virale (génotypes ou phénotypes viraux), est une pratique courante en Europe. Les Pays-Bas, la Grande-Bretagne et la France font partie des pays les plus impliqués dans la recherche et l'utilisation clinique de cette nouvelle spécialité reliée au traitement du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Docteur David Burger et son équipe de pharmaciens d'hôpitaux du Centre médical Radboud, situé à Nijmegen (Nimègue),

Pays-Bas, constituent l'une des équipes de chercheurs et de cliniciens les plus prolifiques dans ce domaine.

La bourse GlaxoSmithKline, offerte gracieusement par l'Association des pharmaciens d'établissement de santé avec l'aide financière de GlaxoSmithKline, m'a permis de travailler avec l'équipe du Dr Burger pendant six semaines afin d'approfondir mes connaissances et mon expérience clinique reliées à la pharmacocinétique clinique des ARV. Cette initiative s'inscrit bien dans le contexte du développement et de l'implantation d'un programme provincial québécois de pharmacocinétique clinique des ARV qui a présentement lieu.

L'objectif principal de cette revue est de décrire le programme de pharmacocinétique clinique des ARV tel qu'il existe à Nijmegen. La méthode d'interprétation des concentrations plasmatiques sera démontrée et critiquée. Pour plus d'informations sur la théorie reliée à ce sujet (études cliniques justifiant la pharmacocinétique clinique des ARV, controverses, diverses méthodes d'interprétation retrouvées dans la littérature), le lecteur est invité à consulter la revue sur le suivi thérapeutique (pharmacocinétique clinique) des ARV publiée antérieurement par le *Pharmactuel*¹.

Méthodologie

Une rotation pratique sur la pharmacocinétique clinique des ARV d'une durée de six semaines a été effectuée à l'automne 2004 dans le département de pharmacie clinique du Centre médical Radboud (Nijmegen, Pays-Bas) sous la direction du Dr David Burger. Cinq semaines de la rotation ont été consacrées à l'interprétation clinique des concentrations plasmatiques de près de 250 prélèvements sanguins et à la rédaction en néerlandais de rapports d'interprétation pour les médecins traitants. Une semaine a été dédiée à l'observation en laboratoire des méthodes analytiques pour mesurer les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de la protéase (IP) et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). Du temps a également été consacré à trois études rétrospectives qui ne seront pas abordées dans cette revue.

Nancy L. Sheehan, B. Pharm., M. Sc., est professeure adjointe de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et pharmacienne en VIH/SIDA à l'Institut thoracique de Montréal du Centre universitaire de santé McGill.

Résultats

Le Centre médical Radboud est un hôpital tertiaire affilié à la Faculté de médecine de Nijmegen. Pour ce centre hospitalier de 920 lits, huit pharmaciens d'hôpitaux exercent leur profession. Les rôles du pharmacien d'hôpital aux Pays-Bas diffèrent énormément de ceux au Québec. Les pharmaciens d'hôpitaux aux Pays-Bas doivent, entre autres, superviser la préparation de nombreuses formulations pharmacologiques [solutés d'hydratation (par exemple, NaCl 0.9 %), perfusion intraveineuse avec agent actif, suppositoires, crèmes, onguents] et superviser le laboratoire de contrôle de la qualité de ces produits, développer les méthodes analytiques pour mesurer les concentrations plasmatiques des médicaments (ARV, antituberculeux, immunosuppresseurs, antiépileptiques), superviser le laboratoire d'analyse biomédicale et offrir des avis pharmacologiques à la suite des résultats des concentrations plasmatiques des médicaments. Par manque de pharmaciens d'hôpitaux, il n'existe pas de dossier pharmacologique par patient au département de pharmacie, les prescriptions médicales de médicaments oraux ne sont pas validées et vérifiées par les pharmaciens ni identifiées au nom du patient lors de la distribution, et les pharmaciens d'hôpitaux ne travaillent pas systématiquement dans les unités de soins.

Le programme de pharmacocinétique clinique des ARV de Nijmegen, dirigé par Dr David Burger, existe depuis près de huit ans. Une centaine de prélèvements plasmatiques sont reçus par semaine et proviennent de centres hospitaliers de tous les coins du pays, à l'exception d'Amsterdam qui offre un service similaire. En plus des avis pharmacologiques sur les concentrations plasmatiques des prélèvements pris pour des fins cliniques, cinq à dix études cliniques prospectives ont toujours lieu et trois ou quatre étudiants du doctorat font leur thèse sur la pharmacologie clinique des ARV. De plus, une banque de données contenant près de 23 000 concentrations plasmatiques des ARV permet la réalisation de nombreuses études rétrospectives.

Indications pour la pharmacocinétique clinique des ARV

Lors du prélèvement sanguin, le médecin traitant doit préciser l'indication pour le dosage plasmatique. Parmi les choix possibles sur le formulaire de collecte de données de Nijmegen, on retrouve une suspicion d'échec thérapeutique, une suspicion d'intoxication, une suspicion de non-adhésion à la thérapie antirétrovirale, une suspicion d'interaction médicamenteuse et un suivi. Notons que, selon l'étude ATHENA² et l'étude de Fletcher et coll.³, les bienfaits de la pharmacocinétique clinique des ARV ont surtout été démontrés pour le suivi de patients commençant une première thérapie antirétrovirale à base d'indinavir ou de nelfinavir, avant le développement de résistance virale et d'échec virologique. Il est difficile d'extrapoler

ces bienfaits à tous les régimes à base d'IP, en particulier pour les IP potentialisés par le ritonavir qui permet une diminution de la variabilité interindividuelle et des concentrations minimales plus élevées⁴.

Puisque les études cliniques démontrent une corrélation entre les paramètres pharmacocinétiques/pharmacodynamiques et la réponse virologique, et puisque les études pharmacocinétiques démontrent une grande variabilité interindividuelle des concentrations plasmatiques des ARV chez différents groupes, plusieurs chercheurs et cliniciens dans cette surspécialité reconnaissent l'utilité potentielle de la pharmacocinétique clinique des ARV pour diverses autres indications (résistance virale, suspicion de malabsorption à la suite d'une diarrhée continue, insuffisance hépatique, co-infection VIH/hépatite C ou B, grossesse, pédiatrie, vieillissement de la population, polymorphismes pharmacogénétiques).

La mesure de l'adhésion à la thérapie antirétrovirale utilisant les concentrations plasmatiques est controversée étant donné les variabilités pharmacocinétiques inter et intraindividuelles des ARV. Hugen et coll.⁵ ont identifié des CORALS (*concentration ratio limits*), soit des écarts de concentrations plasmatiques pour divers IP identifiant les patients non assidus à la thérapie lorsque leurs concentrations se trouvent à l'extérieur de cet écart.

Étapes opérationnelles du programme de pharmacocinétique clinique des ARV

Les prélèvements sanguins sont effectués par les infirmières à chaque centre hospitalier avec un tube hépariné (6 à 10 mL). Le prélèvement sanguin peut être fait à tout moment pendant l'intervalle posologique, mais de préférence lors de la phase d'élimination. Le plasma est isolé et envoyé à la température ambiante au laboratoire de Nijmegen. Une fois au laboratoire de pharmacocinétique clinique des ARV, le plasma est numéroté et placé au congélateur à approximativement -40°C jusqu'au moment de l'analyse.

Chaque prélèvement est accompagné d'un formulaire de collecte de données. Ce formulaire, qui est rempli par les soins infirmiers ou par le médecin traitant, comprend les informations suivantes : adressographe du patient, poids, nom et coordonnées du médecin traitant, indication pour le prélèvement, médicaments concomitants, ARV à analyser, dose de cet ARV, date et heure de la dernière prise de cet ARV, ainsi que la date et l'heure du prélèvement sanguin. Plusieurs de ces éléments sont indispensables afin de bien interpréter les concentrations plasmatiques.

L'analyse des concentrations plasmatiques est faite séparément pour les IP et les INNTI. Une méthode analytique précise et fiable a été développée au moyen de chromatographie liquide à haute performance avec détection

par rayons ultraviolets (HPLC-UV). Les méthodes analytiques sont décrites en détails dans la littérature⁶. Afin de permettre une meilleure spécificité ainsi qu'une préparation et une analyse plus rapides des échantillons, le laboratoire de Nijmegen développera sous peu de nouvelles méthodes analytiques à base de chromatographie liquide avec détection par spectromètre de masse en tandem.

La validité des méthodes analytiques étant essentielle pour l'utilisation de cet outil en clinique et en recherche, l'équipe du Dr Burger a lancé le programme international interlaboratoire de contrôle de qualité des analyses des ARV et y participe biannuellement^{7,8}.

Une fois les prélèvements analysés, les concentrations plasmatiques sont acheminées au pharmacien dédié pour la semaine à faire l'interprétation clinique. Un rapport avec un avis pharmacologique est rédigé pour chaque résultat et vérifié par un deuxième pharmacien. Le rapport est ensuite posté au médecin traitant.

Interprétation clinique des inhibiteurs de la protéase

Le rapport de concentration (RC) est le mode d'interprétation des concentrations plasmatiques des IP principalement utilisé au Centre médical Radboud. Le RC est le ratio entre la concentration plasmatique de l'IP d'un patient à un temps spécifique post-dose et la concentration plasmatique au même moment post-dose sur une courbe populationnelle. Cette méthode offre une flexibilité aux patients et aux soins infirmiers, car le prélèvement sanguin peut être pris à n'importe quel moment dans l'intervalle posologique. L'heure de la dernière prise ainsi que l'heure du prélèvement doivent être notées afin de calculer le temps post-dose, donnée essentielle pour l'interprétation. Cette méthode nécessite l'obtention de courbe populationnelle pour chaque IP à chaque dose utilisée. Par exemple, une courbe populationnelle différente sera nécessaire pour nelfinavir 750 mg aux 8 heures et nelfinavir 1250 mg aux 12 heures. Les courbes populationnelles devraient provenir d'études pharmacocinétiques intensives. Les courbes populationnelles sont en général la médiane des concentrations plasmatiques à divers moments dans l'intervalle posologique. De plus, un nombre suffisant de personnes infectées par le VIH (10 à 15) prenant toutes le même IP à la même dose et ayant une bonne réponse virologique devraient participer à l'étude pharmacocinétique intensive.

Pour chaque IP, le RC visé est défini comme le ratio entre la concentration minimale reliée à une bonne réponse virologique selon les études cliniques et la concentration minimale de la courbe populationnelle. Peu importe le moment où le prélèvement du patient est ensuite pris, la concentration obtenue devrait permettre au patient d'obtenir un RC le plus près possible du RC cible. Les RC ciblés varieront selon que le patient prend pour la première

fois un IP ou que le patient a déjà pris un IP et que la résistance virale aux IP est soupçonnée. Un algorithme d'interprétation clinique est disponible pour chaque IP.

Afin de rendre ce sujet moins abstrait, voici une démonstration de l'élaboration d'un algorithme pour l'interprétation du fosamprénavir 700 mg pris en concomitance avec du ritonavir 100 mg deux fois par jour. Premièrement, après une revue exhaustive de la littérature, une étude pharmacocinétique intensive à l'équilibre avec 24 volontaires sains prenant tous le fosamprénavir 700 mg/ritonavir 100 mg deux fois par jour a été choisie. La concentration minimale d'amprénavir (composante active du fosamprénavir) était de 1,8 mg/L⁹. Malheureusement, une courbe populationnelle pour cet IP n'était pas disponible chez une population infectée par le VIH. Selon deux études cliniques, la concentration minimale d'amprénavir qui est étroitement reliée à une meilleure réponse virologique est 0,40 mg/L chez une population de patients prenant pour la première fois des ARV (« naïfs aux IP ») et 1,25 mg/L pour une population de patients avec des souches virales ayant déjà développé de la résistance aux IP (« expérimentés aux IP »)^{10,11}. Afin de calculer le RC visé pour chaque groupe, il s'agit de diviser la concentration minimale visée par la concentration minimale de la population. Le RC visé pour les patients naïfs aux IP est 0,22 (0,40 mg/L / 1,8 mg/L) et le RC visé pour les patients expérimentés aux IP est 0,69 (1,25 mg/L / 1,8 mg/L). Les preuves d'une relation entre la concentration plasmatique de l'amprénavir et la toxicité sont faibles. Pour l'instant, la pharmacocinétique clinique du fosamprénavir devrait être utilisée surtout pour optimiser la réponse virologique.

Un algorithme pour les ajustements posologiques suggérés est construit à partir des RC visés. Les avis pharmacologiques varient selon l'utilisation antérieure d'IP et selon l'indication pour laquelle le prélèvement a été pris. Par exemple, la gestion du résultat sera différente s'il s'agit d'un contrôle ou d'une suspicion d'échec thérapeutique. De plus, la présence d'interaction médicamenteuse est toujours prise en considération. Des dosages plasmatiques et des ajustements posologiques sont souvent nécessaires après le début et l'arrêt d'un médicament concomitant ayant un impact significatif sur les cytochromes P450.

Cas clinique

F.R. est une femme de 35 ans infectée par le VIH depuis 1996. Elle reçoit depuis trois mois les fosamprénavir 700 mg, ritonavir 100 mg, abacavir 300 mg, stavudine 40 mg, lamivudine 150 mg, tous deux fois par jour. Antérieurement, elle a eu des échecs virologiques avec des traitements à base de nelfinavir et de saquinavir/ritonavir. Les analyses génotypiques démontrent l'accumulation de mutations de la protéase, dont quatre mutations reliées à la résistance virale à l'amprénavir (L10I, I54V, V82A et

184V)¹². Pour l'instant, madame F.R. a une bonne réponse virologique. Afin de retarder un échec virologique, le médecin traitant de madame F.R. lui prescrit un dosage plasmatique d'amprénavir (indication : suivi). Madame F.R. se présente 12 heures après sa dernière dose d'amprénavir. L'analyse révèle une concentration plasmatique de 0,84 mg/L. Puisque madame F.R. est « expérimentée aux IP », la concentration minimale visée est 1,25 mg/L. De plus, son RC calculé est 0,46 (0,84 mg/L / 1,8 mg/L), une valeur inférieure au RC visé, soit 0,69. Sa concentration 12 heures post-dose est donc sous-thérapeutique. La première intervention sera d'encourager l'adhésion à la thérapie et de répéter l'analyse après quatre semaines. Si l'adhésion est optimale et la concentration plasmatique subséquente est toujours sous-thérapeutique, la prochaine étape sera de suggérer une augmentation de la posologie, soit fosamprénavir 700 mg / ritonavir 200 mg ou fosamprénavir 1400 mg / ritonavir 100 mg deux fois par jour. Un dosage plasmatique devrait être répété deux à quatre semaines après chaque ajustement posologique.

Le groupe de Nijmegen utilisait parfois le GIQ afin d'interpréter les concentrations plasmatiques d'IP. Le GIQ est calculé en divisant la concentration minimale du patient en mg/L par le nombre de mutations virales développées reliées à la résistance de l'IP mesuré. Les GIQ visés sont définis par les études cliniques. Par exemple, Marcelin et coll.¹³ ont décrit une meilleure réponse virologique lorsque le GIQ d'amprénavir est supérieur à 0,75 mg/L. Dans le cas clinique précédent, le GIQ calculé est 0,21 mg/L (0,84 mg/L / 4), prenant en considération la présence de quatre mutations reliées à la résistance à l'amprénavir. Ce GIQ est insuffisant, nécessitant donc une intervention, tel que suggéré lors de l'interprétation avec le RC.

Interprétation clinique des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

La pharmacocinétique clinique des INNTI est controversée étant donné la longue demi-vie d'élimination de l'éfavirenz et de la névirapine et, par conséquent, une variabilité pharmacocinétique inter et intraindividuelle moindre comparativement aux IP. Par contre, le dosage plasmatique des INNTI peut toujours être souhaitable lors de suspicion d'interaction médicamenteuse, de non-adhésion à la thérapie ou de toxicité.

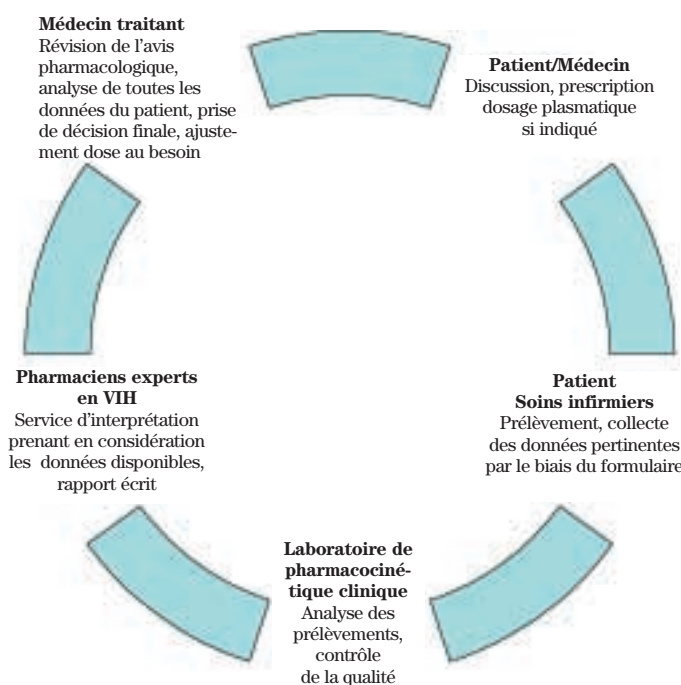
Des écarts thérapeutiques sont utilisés afin d'interpréter les concentrations plasmatiques d'éfavirenz et de névirapine. Ces écarts thérapeutiques proviennent d'études cliniques démontrant les corrélations entre les concentrations plasmatiques et l'efficacité et la toxicité. Pour l'éfavirenz, un prélèvement plus de huit heures post-dose est recommandé et l'écart visé est de 1 à 4 mg/L¹⁴. Pour la névirapine administrée deux fois par jour, le prélèvement peut être fait tout au long de l'intervalle posologique et la concentration plasmatique doit être entre 3 et 8 mg/L^{15,16}. Les paramètres utilisés pour l'interprétation des concen-

trations d'INNTI ne prennent pas en considération la résistance. En général, les mutations reliées à la résistance aux INNTI sont majeures et augmentent de façon trop significative les concentrations minimales inhibitrices¹⁷. Contrairement aux IP, une augmentation des doses d'INNTI peut rarement dépasser la résistance.

Rapport d'interprétation

Les rapports d'interprétation rédigés et envoyés aux médecins traitants contiennent les données pour identifier le patient et le médecin traitant, les résultats pharmacocinétiques, l'avis pharmacologique ainsi qu'une représentation graphique de l'écart thérapeutique pour l'INNTI mesuré ou la courbe populationnelle et les courbes pharmacocinétiques reflétant les RC visés pour l'IP mesuré. Cette approche permet au médecin traitant de situer rapidement le résultat de son patient sur le graphique et donc de facilement comparer ce résultat aux données visées et populationnelles.

Figure 1 : Étapes d'un programme de pharmacocinétique clinique des antirétroviraux



La figure 1 résume les différentes étapes dans le programme de pharmacocinétique clinique des ARV du Centre médical Radboud.

Discussion

Mon expérience enrichissante aux Pays-Bas m'a permis de changer de façon significative mon approche relative à l'interprétation des concentrations plasmatiques des ARV. Le RC fut une méthode d'interprétation très appréciée pour sa simplicité et pour l'interprétation rapide et efficace des résultats. La productivité du centre était remarquable comparativement à d'autres services. En général, deux semaines étaient nécessaires pour analyser les pré-

lèvements sanguins, faire l'interprétation des résultats et envoyer le rapport au médecin traitant. En deux jours, un pharmacien pouvait interpréter 60 prélèvements. Cette rapidité est essentielle en milieu clinique afin de prévenir le développement de résistance ou de diminuer une toxicité évitable.

L'emploi du RC permet l'obtention de prélèvements sanguins tout au long de l'intervalle posologique. Ceci permet une flexibilité aux patients et aux soins infirmiers, évitant la présence obligatoire du patient à la clinique 12 ou 24 heures post-dose, ce qui n'est pas toujours possible lorsque le médicament est pris tôt le matin ou en soirée. Le RC est également le mode d'interprétation utilisé dans l'étude ATHENA², la plus grosse étude prospective démontrant les bénéfices de la pharmacocinétique clinique des ARV. Les rapports d'interprétation utilisés illustrant les courbes populationnelles et les courbes de RC visées sont également bénéfiques, car ils facilitent la compréhension pour les médecins traitants.

Cependant, certaines réserves au sujet des RC persistent dans mon esprit. Premièrement, les courbes populationnelles utilisées devraient être construites avec les données régionales. Par exemple, les courbes populationnelles thaïlandaises peuvent ne pas être le reflet des concentrations plasmatiques obtenues de la population québécoise. À défaut d'avoir des courbes spécifiques à notre population, les données pharmacocinétiques populationnelles dans la littérature provenant de pays étrangers sont souvent utilisées. De plus, la pharmacocinétique des ARV peut varier de façon significative selon plusieurs facteurs, dont le sexe et l'âge^{18,19}. Deuxièmement, la méthode d'interprétation avec le RC décrite ci-dessus prend en considération l'utilisation antérieure des IP, ce qui n'est pas nécessairement relié à la présence de résistance. Par conséquent, les avis pharmacologiques n'étaient pas toujours individualisés en fonction du degré de résistance. Cette limite est grandement due à un manque de données disponibles. En particulier, l'histoire antirétrovirale, l'énumération des mutations virales présentes et les données sur l'adhésion à la thérapie étaient manquantes. L'ajout de ces données au formulaire de collecte de données serait certes plus exigeant pour les soins infirmiers, mais il serait plus bénéfique pour une interprétation individualisée et plus juste des résultats. Jusqu'à présent, le GIQ semble être le paramètre le plus prometteur pour prédire une réponse virologique chez la population avancée avec des virus multirésistants^{13,20}. De nouvelles études prospectives et de cohorte sur la pharmacocinétique clinique des ARV sont toujours indiquées afin d'approfondir les connaissances sur les paramètres pharmacocinétiques à utiliser et les valeurs cibles.

Le programme provincial québécois de pharmacocinétique clinique des ARV est présentement en développement et sera implanté sous peu. Un sous-comité multidisciplinaire (pharmaciens, médecins, pharmacologues, bio-

chimistes), sous la supervision du « Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH », établit en ce moment les indications acceptées pour le dosage plasmatique des antirétroviraux et les recommandations pour l'interprétation des résultats. Avec le temps, des courbes populationnelles pourront être construites pour chaque IP avec les données québécoises. Un guide d'interprétation sera rédigé et distribué aux professionnels de la santé. De plus, des séances de formation seront offertes aux médecins, pharmaciens et infirmières du Québec. Un résumé de ce guide pourra faire l'objet d'une future publication pour les pharmaciens d'hôpitaux et communautaires.

Étant donné la complexité de cette surspécialité, les résultats des analyses seront acheminés à un service centralisé d'interprétation des concentrations plasmatiques. Les avis pharmacologiques seront offerts par des pharmaciens experts en VIH en utilisant les données disponibles. La responsabilité des ajustements posologiques reviendra aux médecins traitants, car la décision finale d'ajuster la dose devra prendre en considération plusieurs autres éléments importants (effets indésirables, histoire antirétrovirale, adhésion à la thérapie, préférence du patient). La pharmacocinétique clinique des ARV est un outil additionnel pour la gestion du VIH, tout comme l'entrevue avec le patient, les charges virales, les décomptes des lymphocytes CD4+ et les analyses génotypiques.

Conclusion

Sur le plan international, le Centre médical Radboud fait partie des centres offrant un programme de pharmacocinétique clinique des ARV les mieux structurés et efficaces. Le programme provincial québécois de pharmacocinétique clinique des ARV s'inspirera grandement de son programme. Idéalement, la collecte de données sera plus complète, permettant ainsi une interprétation des concentrations plasmatiques plus individualisée. Après plusieurs années d'attente, un programme provincial de pharmacocinétique clinique des ARV verra bientôt le jour au Québec; il sera une occasion additionnelle pour les pharmaciens de participer à l'optimisation des soins offerts aux personnes vivant avec le VIH.

Remerciements

Je remercie sincèrement l'Association des pharmaciens d'établissements de santé et GlaxoSmithKline pour l'obtention de la bourse GlaxoSmithKline, ainsi que Patricia Lefebvre pour la possibilité d'effectuer la rotation. Mille mercis à David Burger, Rafaëlla l'Homme, Rob Aarnoutse, Jacqueline Droste, Manon van der Lee, Michel Broekman, Corrien Verweij-van Wissen et Charles la Porte pour la transmission de leurs connaissances et pour leur hospitalité, leur gentillesse et leur patience avec mon néerlandais.

Conflits d'intérêt potentiels : NL Sheehan a reçu des honoraires de conférencière d'Abbott Laboratories

Limited, Bristol-Myers Squibb Canada, Hoffman-La Roche Limited, Pfizer Canada Inc. et CMEonHIV ainsi que des bourses de formation continue et de recherche de GlaxoSmithKline. Elle a agi en tant que consultante pour Agouron Pharmaceuticals Canada et Bayer Inc.

Pour toute correspondance :
Nancy L. Sheehan
Professeure adjointe de clinique
Faculté de pharmacie, Université de Montréal
C.P. 6128, succursale Centre-Ville
Montréal (Québec) H3C 3J7
Téléphone : 514-343-6111, poste 0884
Télécopieur : 514-843-2092
Courriel : nancy.sheehan@umontreal.ca

Abstract

Objective : Describe the antiretroviral therapeutic drug monitoring program in Nijmegen, the Netherlands, as observed during the 2004 GlaxoSmithKline scholarship.

Context : A six week rotation was completed at the Radboud Medical Centre (Nijmegen, the Netherlands) to expand my antiretroviral therapeutic drug monitoring knowledge and clinical experience. Close to 250 plasma concentrations of protease inhibitors and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors were analyzed and interpreted during this period. Written reports with pharmacological advice were sent to the treating physicians for each plasma concentration. Blood samples originating from various parts of the Netherlands were analyzed with an accurate and reliable analytical method using high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. The protease inhibitors concentrations were interpreted using concentration ratios and genotypic inhibitory quotients, while non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors concentrations were interpreted with targeted minimal and maximal concentrations.

Conclusion: The antiretroviral therapeutic drug monitoring program at this centre is highly efficient, but could benefit from more extensive data collection in order to further individualize the interpretations and dose adjustment recommendations.

Keywords: therapeutic drug monitoring, antiretroviral, concentration ratio, genotypic inhibitory quotient

Références

1. Sheehan N. Le suivi thérapeutique des antirétroviraux : théories et controverses. *Pharmactuel* 2004;37:21-34.
2. Burger D, Hugen P, Reiss P, Gyssens I, Schneider M, Kroon F et coll. Therapeutic drug monitoring of nelfinavir and indinavir in treatment-naïve HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2003;17:1157-65.
3. Fletcher CV, Anderson PL, Kakuda TN, Schacker TW, Henry K, Gross CR et coll. Concentration-controlled compared with conventional antiretroviral therapy for HIV infection. *AIDS* 2002;16:551-60.
4. Cooper CL, van Heeswijk RPG, Gallicano K, Cameron DW. Review of low-dose ritonavir in protease inhibitor combination therapy. *Clin Inf Dis* 2003;36:1585-92.
5. Hugen PWH, Burger DM, Aarnoutse RE, Baede P, Nieuwkerk PT, Hekster YA. Concentration ratios of protease inhibitors can be applied to assess non-compliance [Résumé 3.1]. 1st International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Noordwijk, Pays-Bas, 30-31 mars, 2000.
6. Droste JAH, Verweij-van Wissen CPWGM, Burger DM. Simultaneous determination of the HIV drugs indinavir, amprenavir, saquinavir, ritonavir, lopinavir, nelfinavir, the nelfinavir hydroxymetabolite M8, and nevirapine in human plasma by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Ther Drug Monit* 2003;25:393-9.
7. Aarnoutse RE, Verweij-van Wissen CPWGM, van Ewijk-Beneken Kolmer EWJ, Wuis EW, Koopmans PP, Hekster YA et coll. International interlaboratory quality control program for measurement of antiretroviral drugs in plasma. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:884-6.
8. Droste JAH, Aarnoutse RE, Koopmans PP, Hekster YA, Burger DM. Evaluation of antiretroviral drug measurements by an interlaboratory quality control program. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32:287-91.
9. Wire MB, Ballou C, Preston SL, Hendrix CW, Piliro PJ, Lou Y et coll. Pharmacokinetics and safety of GW433908 and ritonavir, with and without efavirenz, in healthy volunteers. *AIDS* 2004;18:897-907.
10. Sadler BM, Gillotin C, Lou Y, Stein DS. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the human immunodeficiency virus protease inhibitor amprenavir after multiple oral dosing. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:30-7.
11. Peytavin G, Lamotte C, Marcelin AG, Delaugerre C, Ait Mohand H, Cacace R et coll. Predictivity of amprenavir plasma concentrations on virological response in HIV-infected patients treated with amprenavir/ritonavir containing regimen : a Genophar substudy [Résumé 7.7]. 3rd International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Washington DC, États-Unis, 11-13 avril, 2002.
12. Johnson VA, Brun-Vézinet F, Clotet B, Conway B, Kuritzkes DR, Pillay D et coll. Update of the drug resistance mutations in HIV-1 : 2005. *Topics in HIV Medicine* 2005;13:51-7.
13. Marcelin AG, Lamotte C, Delaugerre C, Ktorza N, Ait Mohand H, Cacace R et coll. Genotypic inhibitory quotient as predictor of virological response to ritonavir-amprenavir in human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:594-600.
14. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2001;15:71-5.
15. de Vries-Sluijs TEMS, Dieleman JP, Arts D, Huitema ADR, Beijnen JH, Schutten M et coll. Low nevirapine plasma concentrations predict virological failure in an unselected HIV-1-infected population. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:599-605.
16. Gonzalez de Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. *AIDS* 2002;16:290-1.
17. Deeks SG. Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26(suppl):25-33.
18. Burger DM, la Porte CJL, van der Ende ME, Miesen WMAJ, Koopmans PP. Gender-related differences in efavirenz pharmacokinetics [Résumé 15]. 4th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Cannes, France, 27-29 mars, 2003.
19. van Heeswijk RPG, Scherpbier HJ, de Koning LA, Heymans HS, Lange JM, Beijnen JH et coll. The pharmacokinetics of nelfinavir in HIV-1-infected children. *Ther Drug Monit* 2002;24:487-91.
20. Gonzalez de Requena D, Gallego O, Valer L, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Prediction of virological response to lopinavir/ritonavir using the genotypic inhibitory quotient. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004;20:275-8.

Automatisation de la gestion des substances contrôlées

Ryan Kerzner, Eva Cohen

Résumé

Objectif : L'objectif de cet article est de décrire l'évaluation de la satisfaction du personnel infirmier à la suite de l'implantation à l'étage d'unités décentralisées pour la gestion de substances contrôlées.

Mise en contexte : Le contrôle, la distribution et l'administration de substances contrôlées sont des éléments importants des activités des services pharmaceutiques en établissements de santé. La gestion de ces substances par le personnel du département de pharmacie et par le personnel des unités de soins comporte plusieurs irritants.

Conclusion : La sécurité et l'efficacité de la distribution des substances contrôlées est une des priorités du département de pharmacie d'un établissement de santé. L'automatisation de la gestion de ces substances est un atout de taille dans l'atteinte de ces objectifs. L'administration de ces médicaments aux patients qui en ont besoin a été facilitée après l'implantation du système Pyxis à l'Hôpital général juif. Les infirmières sont satisfaites du système mis en place et considèrent qu'il peut avoir un impact positif tant sur l'organisation du travail que sur la sécurité des patients.

Introduction

Le contrôle, la distribution et l'administration de substances contrôlées sont des éléments importants des activités des services pharmaceutiques en établissements de santé. La gestion de ces substances par le personnel du département de pharmacie et par le personnel des unités de soins comporte plusieurs irritants. L'objectif de cet article est de décrire l'évaluation de la satisfaction du personnel infirmier à la suite de l'implantation à l'étage d'unités décentralisées pour la gestion de substances contrôlées.

Description de la problématique

L'Hôpital général juif (HGJ) est un établissement de soins tertiaires de courte durée, avec affiliation universi-

taire, comptant 637 lits. Avant juillet 2001, tous les postes de soins infirmiers de l'hôpital étaient équipés d'une armoire à substances contrôlées (en vertu de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances*, les substances contrôlées incluent notamment les drogues contrôlées, les stupéfiants et les benzodiazépines) permettant leur stockage et leur distribution. En raison du nombre accru de substances disponibles et d'un inventaire plus important et compte tenu de la réglementation, la taille de ces armoires ne répond plus aux besoins des utilisateurs de notre établissement. Outre l'espace limité des armoires utilisées, nos observations indiquent plusieurs problèmes liés à la gestion des substances contrôlées selon le mode actuel. On note de nombreuses sources de pertes de temps, notamment pour la recherche de clés entre les infirmières, pour la préparation de la commande par l'infirmière pour le re-stockage, pour la vérification des stocks au début et à la fin de chaque quart de travail, pour la gestion des écarts de quantités, pour la rédaction de comptes rendus d'incidents lors de pertes inexplicables, etc. Ces tâches quotidiennes sont susceptibles de causer des retards dans l'administration des analgésiques aux patients et font en sorte que le personnel infirmier consacre un temps appréciable à des tâches administratives plutôt que cliniques. En termes de sécurité, on utilisait un simple verrou assorti d'une clé. La dernière infirmière qui a eu besoin de substances contrôlées a généralement la clé en sa possession. Les stocks sont contrôlés au moyen de fiches de dénombrement manuel sur une base quotidienne. À la lumière de ces constats, le département de pharmacie a accordé priorité à l'acquisition d'unités décentralisées afin d'automatiser la gestion des substances contrôlées au sein de l'établissement.

Ryan Kerzner est étudiant en pharmacie.

Eva Cohen, B. Pharm, D.H.P., est pharmacienne chef au département de pharmacie de l'Hôpital général juif.



MERCK FROSST

Découvrir toujours plus

Vivre toujours mieux.

Merck Frosst est fière d'accorder son soutien à la publication des *Chronique de Gestion* de PHARMACTUEL.

Résolution de la problématique

Il existe quelques compagnies offrant des unités décentralisées pour la gestion des médicaments, dont les substances contrôlées. Notre établissement a procédé auparavant à une évaluation des fournisseurs et des équipements disponibles et retenu le système proposé par Cardinal Health (Pyxis MedStation® System 2000 – www.pyxis.com). Comme le rapportent Wellman et coll., ces unités ont été choisies parce qu'elles offrent les avantages suivants : un accès limité à une substance contrôlée à la fois; le suivi de toutes les informations requises lors d'une transaction, y compris l'identité du patient; l'identification et l'enregistrement de l'employé qui accède au médicament, de même que la date et l'heure; la quantité disponible en ligne pour chaque article en stock auquel on a accédé au moyen du système; l'accès sécurisé grâce à un nom d'utilisateur et à un mot de passe, de même que l'identification biométrique; enfin, l'archivage des transactions visant les substances contrôlées dans une base de données électronique permettant la vérification et l'extraction automatisées des données^{1,2}. Huit unités ont été implantées depuis juillet 2001 et deux autres sont actuellement en cours d'implantation. Les critères retenus pour assigner une unité à un poste infirmier comprennent l'utilisation de substances contrôlées ainsi que le nombre de comptes rendus d'incidents liés au contrôle de ces substances.

En décembre 2004, nous avons effectué un sondage afin d'évaluer la satisfaction du personnel infirmier et l'impact des unités implantées. Le questionnaire a été distribué directement aux infirmières de six postes disposant d'un système. Comme ce système a été mis en place dans le but d'améliorer les soins prodigués aux patients, nous souhaitons recueillir les impressions des infirmières quant aux avantages et aux inconvénients de cette automatisation. Les données ont été recueillies et évaluées par le personnel de la pharmacie. Sur les 103 questionnaires distribués aux infirmières, 62 ont été remplis et retournés (taux de réponse = 61 %). Parmi les répondantes, on note l'urgence (n = 35/40), le 7Nord-ouest (hématologie + oncologie) (n = 9/15), le 4Est (psychiatrie) (n = 9/13), le 7Ouest (médecine interne) (n = 6/15), le 3Ouest (chirurgie cardiaque + neurochirurgie) (n = 3/10) et l'USI (unité de soins intensifs) (n = 0/10). On explique un taux de réponse plus élevé dans certaines unités par le fait que l'étudiant de recherche était plus familier avec ces unités. D'après les infirmières, les principaux avantages (l'infirmière pouvant en indiquer un ou plusieurs) par ordre décroissant sont : gain de temps/rapidité (37 % des répondantes), absence de décompte lors du changement d'équipe (37 %), moins de temps consacré à la recherche des clés (26 %), plus sûr/sécuritaire (13 %). D'après les infirmières, les principaux problèmes sont : problèmes liés à la reconnaissance des empreintes digitales (39 %), tiroirs coincés (19 %), nom du patient introuvable dans le système (13 %),

renouvellements insuffisants (11 %), problèmes liés aux écarts (11 %). On a aussi vérifié la fréquence globale des problèmes qui surviennent, soit rarement (35 %), au moins une fois par mois (27 %), au moins une fois par semaine (24 %), au moins une fois par quart de travail (11 %), aucune réponse (3 %).

En ce qui concerne le degré général de satisfaction des infirmières, on peut dire de façon globale qu'il est positif. Sur une échelle de 1 à 5, 1 étant très insatisfaite et 5 étant très satisfaite, 58 % des répondantes ont accordé une cote de 4 et 24 % ont accordé une cote de 5. De plus, on note que 98 % des infirmières considèrent que le système est facile à utiliser. L'un des principaux avantages mentionnés par les répondantes est le gain de temps réalisé une fois le système mis en place. Une proportion de 92 % des répondantes (51 sur 62) reconnaissent que l'unité leur a permis de gagner du temps pendant leur quart de travail (une majorité des infirmières considèrent qu'elles ont gagné de 10 à 19 minutes par jour). De plus, 98 % des répondantes conviennent qu'elles ont consacré moins de temps aux procédures administratives liées aux narcotiques. Par ailleurs, 76 % des répondantes affirment avoir consacré moins de temps aux comptes rendus d'incidents liés à des médicaments. Le degré de satisfaction des infirmières est aussi révélé par le fait que 94 % d'entre elles considèrent que tous les postes infirmiers de l'hôpital devraient être munis d'un tel système. Pour le département de pharmacie, le soin des malades est l'objectif primordial. De fait, 76 % des infirmières considèrent que les soins des malades se sont améliorés grâce au système. En outre, 84 % ont affirmé pouvoir administrer les substances contrôlées de façon plus efficace (à temps, dose adéquate). Pour 100 % des répondantes, le système actuel est plus sécuritaire que l'armoire traditionnelle, la non-utilisation de clés est également considérée comme un avantage important. À l'HGJ, les incidents relatifs aux bris et aux pertes de narcotiques représentent environ 25 % de tous les rapports reçus⁴. Bien que les incidents rapportés reliés aux substances contrôlées depuis l'implantation des cabinets sur les unités de soins aient sensiblement diminué, passant de 30 en 2003-2004 à 18 en 2004-2005, il est précoce de conclure que cette baisse est reliée exclusivement à l'implantation des unités décentralisées. Une proportion de 77 % des répondantes affirment que le système leur donne accès à des renseignements importants sur les médicaments (p. ex. Lexicomp®), ce qui leur permet d'améliorer la sécurité des patients. Toutefois, plusieurs commentaires soulignent que de nombreuses infirmières ignorent que le système offre cette option.

Le sondage a aussi permis d'identifier des désavantages, qui concernent principalement les aspects techniques des unités décentralisées. Parmi les problèmes les plus fréquents, on compte la difficulté de reconnaissance des empreintes digitales aux fins de lecture biométrique, la présence de tiroirs coincés, le nom des patients ne figurant pas dans le système, le remplissage insuffisant de médicaments ainsi que la gestion des écarts.

En ce qui concerne le département de pharmacie, ce système comporte des avantages. La console principale est surveillée de façon centralisée par un assistant technique en pharmacie, qui peut ainsi connaître à tout moment les stocks de substances contrôlées de chaque poste infirmier. Cet assistant technique peut réapprovisionner les unités sans que le personnel infirmier ait besoin de procéder à une commande. Chaque unité décentralisée est personnalisée en fonction des besoins de l'unité de soins. Les modifications à la liste de médicaments ainsi que les quantités minimales et maximales sont gérées par la pharmacie et peuvent être modifiées en fonction des besoins ponctuels. De même, le département de pharmacie gère la base de données des utilisateurs et met à jour les listes de façon régulière. L'Ordre des pharmaciens du Québec exige que les fiches de contrôle quotidien des substances contrôlées soient conservées par la pharmacie pendant cinq ans; l'archivage du registre électronique limite le papier, bien que l'impression soit possible. En outre, la gestion des écarts est considérablement moins laborieuse qu'avec le système précédent où l'utilisation du papier rendait le processus ardu. Le super utilisateur de la pharmacie peut générer différents rapports par médicament, par unité, par utilisateur ou par période donnée. Au chapitre des désavantages, on doit souligner une augmentation de la charge de travail pour la pharmacie; un assistant technique doit être dédié à cette tâche, et les nouvelles implantations requièrent du temps, tout comme la mise à jour régulière des utilisateurs et des listes de médicaments.

En somme, cette évaluation de la satisfaction et de l'impact d'unités centralisées pour la gestion des substances contrôlées est positive, et plusieurs des avantages rapportés dans la documentation se vérifient auprès du personnel infirmier⁵.

Conclusion

La sécurité et l'efficacité de la distribution des substances contrôlées est une des priorités du département de pharmacie d'un établissement de santé. L'automatisation de la gestion de ces substances est un atout de taille dans l'atteinte de ces objectifs. L'administration de ces médicaments aux patients qui en ont besoin a été facilitée après l'implantation du système Pyxis à l'HGJ. Les infirmières sont satisfaites du système mis en place et considèrent qu'il peut avoir un impact positif tant sur l'organisation du travail que sur la sécurité des patients.

Pour toute correspondance :
Eva Cohen
Pharmacienne chef
Département de pharmacie
Hôpital général juif
3755, chemin de la Côte Sainte-Catherine
Montréal (Québec) H3T 1E2
Téléphone: (514) 340-8217
Télécopieur : (514) 340-8201
Courriel : evacohen@phar.jgh.mcgill.ca

Abstract

Objective: The aim of this article is to describe the evaluation of nursing employee satisfaction, as a result of the implementation of decentralized units on hospital wards for the management of controlled substances.

Context: The control, distribution and administration of controlled substances comprise an important part of pharmaceutical services in a healthcare institution. Department and ward personnel experience many problems in the management of these substances.

Conclusion: The safe and effective distribution of controlled substances is a priority of the pharmacy department of a healthcare institution. The automation of distribution of controlled substances would be a substantial help in achieving these objectives. At the Jewish General Hospital, the recent implementation of the Pyxis system has facilitated administration of medications to patients. The nursing staff is satisfied with this system and considers that it will have a positive impact on workplace organization and patient safety.

Key words: Pyxis system, distribution, controlled substance, nursing satisfaction

Références

1. Wellman GS, Hammond RL, Talmage R. Computerized controlled-substance surveillance : Application involving automated storage and distribution cabinets. *Am J Health Syst Pharm* 2001;58:1830-35.
2. Schwarz HO, Brodowy BA. Implementation and evaluation of an automated dispensing system. *Am J Health Syst Pharm* 1995;52:823-8.
3. Schmidt CE, Bottoni T. Improving medication safety and patient care in the emergency department. *J Emerg Nurs* 2003;29:12-6.
4. Pepin J, Blais L, Ehrler A. Un comité de révision des erreurs reliées aux médicaments. *Pharmactuel* 2002;35:138-43.
5. Lee LW, Wellman GS, Birdwell SW, Sherrin TP. Use of an automated medication storage and distribution system. *Am J Hosp Pharm* 1992;49:851-5.

La perte osseuse est-elle une crainte pour les utilisatrices d'acétate de médroxyprogestérone-retard (Depo-Provera®)?

Karine Cloutier

Résumé

L'acétate de médroxyprogestérone-retard est une méthode de contraception particulièrement utile chez les patientes ayant des problèmes d'observance avec les contraceptifs oraux ou présentant des contre-indications aux œstrogènes. Un avis de Santé Canada a récemment mis en garde les utilisatrices d'acétate de médroxyprogestérone-retard contre des modifications de la densité minérale osseuse associées à ce médicament¹. Quelles sont les preuves scientifiques justifiant cet avis?

Mots-clés : Acétate de médroxyprogestérone-retard, densité minérale osseuse, contraception

L'acquisition de la masse osseuse commence à l'enfance, augmente exponentiellement durant l'adolescence, puis se stabilise au début de la vingtaine. Après la trentaine, on observe une perte d'environ 0,5 à 0,8 % de la masse osseuse par année, jusqu'à la ménopause où la perte s'accélère jusqu'à 2 à 3 % par année².

Le principal mécanisme d'action suggéré pour expliquer la perte osseuse causée par l'acétate de médroxyprogestérone-retard (AMPR) est une diminution des œstrogènes circulants à la suite d'une suppression de l'axe hypothalamique-pituitaire-ovarien. Les œstrogènes étant des inhibiteurs de la résorption osseuse, il en résulte une diminution de la masse osseuse⁴.

Plusieurs études prospectives contrôlées ont démontré une diminution de densité minérale osseuse (DMO) chez les utilisatrices d'AMPR. Parmi celles-ci, une étude réalisée chez 183 femmes a démontré une diminution moyenne de 2,2 à 3,9 % de la DMO de la colonne lombaire, du grand trochanter et du col fémoral, par rapport à un groupe témoin⁵. La réduction de la DMO était nettement plus marquée chez les utilisatrices de 21 ans et moins (réduction de 5 % à 12,6 % de la DMO, $p < 0,01$), même après ajustement pour différents facteurs de risque reliés à la densité osseuse. Une relation entre la durée d'exposition et la perte de masse osseuse a également été démontrée⁵. Cette étude suggère donc que la perte osseuse pourrait être plus importante chez les jeunes femmes acquérant de la masse osseuse plus activement.

L'effet marqué de l'AMPR sur la DMO des adolescentes a été confirmé par la suite dans une étude effectuée sur une période de 24 mois chez 58 nouvelles utilisatrices de l'AMPR³. Cette étude a rapporté une diminution de la

DMO des vertèbres lombaires de 3 % à 6 mois et de 6,8 % à 24 mois par rapport à un groupe témoin ($p=0,014$ et $p=0,010$ respectivement)³.

Le caractère réversible de cette perte osseuse a récemment été évalué. Une étude de cohorte prospective a rapporté que 30 mois après l'arrêt de l'AMPR, la DMO moyenne des utilisatrices était semblable à celle des non-utilisatrices⁶. Par contre, les plus jeunes utilisatrices (18 à 21 ans), en raison d'un déficit de DMO plus important, continuaient à présenter des DMO inférieures aux non-utilisatrices⁶. On ne sait pas si cette perte osseuse aurait été réversible si l'étude avait été effectuée plus longtemps. Une autre étude effectuée exclusivement chez des adolescentes par les mêmes chercheurs rapporte cependant que la diminution de la DMO est réversible après 12 mois ou plus suivant l'arrêt du traitement⁷.

Peu d'études ont été publiées sur les mesures permettant de minimiser la perte de masse osseuse chez les utilisatrices d'AMPR. Parmi celles-ci, une étude récente a évalué les effets de la prise de cypionate d'estradiol en injection comparativement à un placebo sur la DMO des vertèbres lombaires et de la hanche. La DMO aux deux sites était statistiquement plus élevée dans le groupe estradiol que dans le groupe placebo après 12 et 24 mois⁸. Cette mesure est cependant difficilement applicable chez les utilisatrices d'AMPR qui choisissent cette méthode contraceptive en raison de contre-indications aux œstrogènes.

Conclusion

La plupart des études montrent une diminution de la DMO chez les utilisatrices d'AMPR, et particulièrement chez les jeunes utilisatrices. Cependant, ces effets semblent réversibles à l'arrêt du traitement, bien que des études supplémentaires soient nécessaires pour confirmer ces résultats chez certaines populations, dont les adolescentes et les femmes utilisant l'AMPR à très long terme.

Un apport adéquat en calcium (au moins 1 300 mg par jour chez les adolescentes, et 1 000 mg par jour chez les autres) et en vitamine D (au moins 200 UI par jour) devrait

Au moment de la rédaction de cet article, **Karine Cloutier**, B. Pharm., était étudiante à la maîtrise en pratique pharmaceutique.

d'abord être encouragé. L'ajout d'œstrogènes qui pourraient freiner la perte osseuse est difficilement envisageable chez la plupart des utilisatrices d'AMPR, puisque cette mesure s'oppose aux avantages inhérents à la méthode contraceptive choisie. Finalement, d'autres études sont nécessaires pour évaluer l'impact clinique de cette perte de masse osseuse, particulièrement sur l'incidence de fractures.

Cet article a été rédigé dans le cadre d'un stage au centre IMAGE du CHU Sainte-Justine.

Pour toute correspondance :
Brigitte Martin
Responsable du centre IMAGE
Département de pharmacie
CHU Sainte-Justine
3175, chemin de la Côte Sainte-Catherine
Montréal (Québec) H3T 1C5
Courriel : brigitte_martin@ssss.gouv.qc.ca
Tél. : (514) 345-4931 (6560)
Télec. : (514) 345-4972

Abstract

Depot medroxyprogesterone acetate is a particularly useful method of contraception for patients who have difficulty complying with oral contraceptive use, or who have contraindications to estrogen use. Health Canada has recently issued a warning to users of depot medroxyprogesterone acetate with regard to associated changes in bone mineral density. What scientific evidence supports this claim?

Key Words: Depot medroxyprogesterone acetate, bone mineral density, contraception

Références

1. Avis public : Renseignements importants en matière d'innocuité approuvés par Santé Canada concernant DEPO-PROVERA (acétate de médroxyprogestérone) [lettre]. http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/depo-provera_pa_ap_f.html (site visité le 2 août 2005).
2. Parent-Stevens L, Sagraves R. Gynecologic and other disorders of women. Dans : Koda-Kimble MA, Young LY. Applied Therapeutics. The Clinical Use of Drugs. 8^e ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins. 2005. p. 48.
3. Lara-Torre E, Edwards CP, Perlman S, Hertweck SP. Bone mineral density in adolescent females using depot medroxyprogesterone acetate. J Pediatr Adolesc Gynecol 2004;17:17-21.
4. Cromer BA. Bone mineral density in adolescent and young adult women on injectable or oral contraception. Curr Opin Obstet Gynecol 2003;15:353-7.
5. Scholes D, Lacroix AZ, Ott SM, Ichikawa L, Barlow WE. Bone mineral density in women using depot medroxyprogesterone acetate for contraception. Obstet Gynecol 1999;93:233-8.
6. Scholes D, LaCroix AZ, Ichikawa LE, Barlow WE, Ott SM. Injectable hormone contraception and bone density : results from a prospective study. Epidemiology 2002;13:581-7.
7. Scholes D, LaCroix AZ, Ichikawa LE, Barlow WE, Ott SM. Change in bone mineral density adolescent women using and discontinuing depot medroxyprogesterone acetate contraception. Arch Pediatr Adolesc Med 2005;159:139-44.
8. Cromer BA, Lazebnik R, Rome E, Stager M, Bonny A, Ziegler J et coll. Double-blinded randomized controlled trial of estrogen supplementation in adolescent girls who receive depot medroxyprogesterone acetate for contraception. Obstet Gynecol 2005;192:42-7.

Merci aux réviseurs du Pharmactuel

Le comité de rédaction du Pharmactuel tient à remercier les pharmaciennes, les pharmaciens et les médecins qui ont participé à la révision des articles parus en 2005 dans volume 38 du Pharmactuel.

D^r Isabelle Amyot

D^r Patrick Barabé

Madame Diane Bolduc, pharmacienne

Madame Ema Ferreira, pharmacienne

Madame Josée Grenier, pharmacienne

D^r Line Labbé

Madame Marie-Ève Lavoie, pharmacienne

Madame Brigitte Martin, pharmacienne

Monsieur David Williamson, pharmacien