

# DES NOUVELLES DU COMITÉ DE PHARMACOLOGIE...

## Fidaxomicine (Dificid®)

Lors de la dernière réunion, le comité a évalué une nouvelle option dans le traitement de la colite à *Clostridium Difficile* : la fidaxomicine.

La diarrhée à *Clostridium difficile* (DaCD) est une des principales causes d'infections nosocomiales. Elle a même dépassé les infections à MRSA. L'émergence d'une nouvelle souche hyper virulente, au Québec en 2002 (la souche NAP1/BI/027), représente une menace réelle en raison de la sévérité de la présentation des symptômes et de la mortalité associée. L'usage optimal des antibiotiques et le traitement adéquat des épisodes de DaCD sont essentiels pour diminuer les conséquences néfastes de cette infection. Le *C. difficile* est une bactérie anaérobie gram positif ayant la faculté de produire des spores, transmissibles par la voie orale-fécale. Cette bactérie est généralement peu virulente, mais la production de toxine A et B peut amener des symptômes allant d'épisodes légers de diarrhée jusqu'à la colite pseudomembraneuse. De 5 à 15% de la population adulte serait porteuse asymptomatique du *C. difficile*. Plusieurs facteurs peuvent induire une DaCD : l'exposition à un traitement antibiotique (particulièrement à large spectre), l'exposition au *C. difficile*, la susceptibilité de l'hôte, les chirurgies gastro-intestinales et l'emploi d'agents supprimeurs de l'acidité gastrique (ex : IPPs).

### Traitement du premier épisode de DaCD :

Selon l'American Gastrology Society, un premier épisode de DaCD devrait être traité soit avec le metronidazole oral ou la vancomycine orale selon la gravité de l'infection

Sévérité des épisodes de DaCD et résumé des recommandations de traitement			
Sévérité	Critères	Traitement	commentaires
Légère à modérée	Diarrhées sans autres Sx	Metronidazole 500 mg Po TID x 10 jours; vancomycine 125 mg po QID x 10 jours si CI metronidazole	Si Ø amélioration après 5 jours, considérer Δ metronidazole pour vancomycine
Maladie sévère	Diarrhées + albumine < 30g/L et GB > 15000 ou douleur abdominale, ↑ créatinine	Vancomycine 125 mg QID x 10 jours	
Maladie sévère et compliquée	Admission aux SI, hypotension +/- vasopresseurs, T> 38.5C, iléus/distension	Vancomycine 500 mg PO QID + metronidazole 500 mg IV TID +/-	Consultation en chirurgie gastrique au besoin

	abdominale, GB > 35000, lactate > 2.2 mmol/L, MOF	vancomycine 500 mg/500 ml intra rectal qid x 10 jours	
<b>Épisode récurrent</b>			
<b>Premier épisode</b>	Récidive < 8 semaines du traitement initial	Répéter même agent sauf si sx sévères (vancomycine)	
<b>Second épisode et subséquent</b>	Vancomycine 125 mg po QID x14 jours puis en dose décroissante; 125 mg bid x 7j, die x 7j, q2jx 4 doses, q3j x 5 doses; considérer implants fécaux		

Am J Gastroenterol 2013 : 108;478-98

Comme le présente le tableau ci-dessus, un premier épisode léger à modéré de DaCD devrait être traité avec du métronidazole. La vancomycine serait à considérer seulement dans les cas sévères ou lors d'une contre-indication au métronidazole (le taux de guérison clinique lors d'un épisode léger de DaCD est d'environ 90% pour le métronidazole vs 98% pour la vancomycine comparativement à 76% et 97% lors d'un épisode sévère). Il n'y a aucun avantage à utiliser des doses supérieures à 125 mg pour la vancomycine lors d'un épisode sévère sans complication, à moins d'absence d'amélioration après cinq jours de traitement.

### **Place de la fidaxomicine dans le traitement de la DaCD :**

La fidaxomicine est un dérivé macrocyclique de structure analogue aux macrolides. Le spectre antibiotique de la fidaxomicine est plutôt étroit, comparable à celui de la vancomycine (couverture des gram positifs aérobies et anaérobies).

<b>Fidaxomicine : résumé</b>	
Posologie pour le traitement de la DaCD	200 mg Po BID x 10 jours
Propriétés pharmacocinétiques :	Absorption : minime; excrété > 90% dans les selles. Pas ajustement recommandé en IR ou IH
Effets indésirables :	Douleur abdominale, nausées, rares cas hémorragie digestive
<b>Pas indiquée pour les récurrences de DaCD</b>	

### **Comparaison clinique entre la fidaxomicine et la vancomycine ou le métronidazole :**

À ce jour, il n'existe aucune étude randomisée comparative entre la fidaxomicine et le métronidazole ni chez les patients qui ont eu un échec thérapeutique avec la vancomycine ou le métronidazole, pas plus que chez ceux ayant présenté deux récurrences ou plus de DaCD. Pour ce qui est de la comparaison avec la vancomycine, deux études cliniques regroupant un total de 1150 patients ont évalué l'efficacité de la fidaxomicine dans le traitement de la DaCD. Environ 60% des patients avaient une infection considérée légère à modérée et 40% avec une présentation sévère (aucun cas de DaCD compliquée). Au total, le taux de guérison clinique était comparable entre les deux agents (86% pour la vancomycine vs 88% pour la fidaxomicine p=ns; mortalité de 6.5% dans chaque groupe). Par ailleurs, le taux de récurrence était moins fréquent dans le groupe fidaxomicine que celui de la vancomycine (16.9% vs 19.6% p=0.04). Toutefois, il est important de noter que la diminution des récurrences était évaluée quatre semaines

après la fin du traitement au lieu de huit semaines tel que recommandé dans la littérature et que la réduction de récurrence n'était pas apparente chez les patients infectés avec la souche NAP1/BI/027.

### **Traitement des récurrences :**

Environ 15 à 20% des patients traités avec succès pour un premier épisode de DaCD présenteront une récurrence 30 jours après la guérison. Approximativement, 50% des récurrences sont causées par le pathogène initial et 50% par une nouvelle souche. Si un patient présente une récurrence de DaCD, son risque de contracter un troisième épisode varie de 40 à 65%. Actuellement, les recommandations pour le traitement d'une première récurrence de DaCD préconisent d'employer le même agent que celui utilisé pour le traitement initial, sauf si l'infection est sévère ou compliquée. Dans ce contexte, il est recommandé d'utiliser la vancomycine. La durée du traitement sera la même soit 10 jours. Pour un troisième épisode de DaCD, il est recommandé d'employer la vancomycine pour réduire le risque de neurotoxicité associé au metronidazole. La vancomycine utilisée à doses décroissantes (voir tableau) permettrait de réduire substantiellement les risques d'une nouvelle récurrence (~30% vs 50% pour un traitement standard). Concernant la place de la fidaxomicine pour prévenir les récurrences de DaCD, bien que les données préliminaires semblent intéressantes, il faut garder à l'esprit que la puissance statistique des études était insuffisante pour conclure à une réelle efficacité chez les souches hyper virulentes de *C. difficile* et qu'elle n'a pas encore été étudiée dans le contexte de récurrences multiples. Les transplantations de selles provenant d'un donneur sain après deux échecs au traitement standard permettraient de réduire les récurrences dans plus de 90% des cas. Pour ce qui est de l'utilisation des probiotiques, les données sont controversées. En effet, selon la base de données de Cochrane, seul le *S. boulardii* permettrait de réduire les récurrences de DaCD lorsque combiné avec la vancomycine à forte dose (2g/jour). Aucune donnée concluante pour les probiotiques, lorsqu'associés avec le metronidazole ou avec des doses usuelles de vancomycine (ex : 125 mg PO QID). En outre, l'emploi de probiotiques est relativement contre indiqué chez les patients immunosupprimés et ceux hospitalisés aux soins intensifs en raison d'infection fongique, principalement au niveau des lignes centrales. Par ailleurs, plusieurs cas d'infections invasives à lactobacilles sont également rapportés chez des sujets âgés non immunosupprimés. Pour toutes ces raisons, l'utilisation d'emblée de probiotiques dans le traitement des récurrences de DaCD n'est pas recommandée et devrait être validée par le microbiologiste consultant.

### **Considérations économiques :**

Le tableau suivant indique le coût d'un traitement standard d'un épisode de DaCD

<b>Régimes posologiques</b>	<b>Coût pour 10 jours de thérapie</b>
Metronidazole 500 mg po TID	~ 2\$
Vancomycine 125 mg PO QID	28\$
Fidaxomicine 200 mg BID	2240\$

Comme on peut aisément le constater, le coût d'un épisode de DaCD avec la fidaxomicine est plus de mille fois celui du metronidazole et environ 100 fois celui de la vancomycine.

### **Conclusion:**

En raison de l'absence de données comparatives avec le metonidazole, d'une efficacité non supérieure aux traitements standards pour le traitement initial d'un épisode de DaCD et de données peu concluantes dans les cas de récurrences, la fidaxomicine (Dificid©) ne semble pas une alternative à considérer. En outre, son coût prohibitif met évidemment un frein à cette molécule qui ne présente pour le moment que des avantages théoriques tels que la réduction possible de l'émergence de pathogènes résistants comme l'ERV.

## **Nebivolol (Bystolic®)**

Le nebivolol est un bêta-bloqueur dit de troisième génération qui présente des propriétés pharmacologiques uniques comparativement aux autres agents de la même classe.

### **PHARMACOLOGIE :**

Le tonus vasculaire est contrôlé par de nombreux composés vasoactifs. Parmi ceux-ci, le NO qui est un puissant vasodilatateur. On observe un dysfonctionnement au niveau endothélial dans plusieurs processus pathologiques comme l'hypertension, les AVC ou l'insuffisance cardiaque.

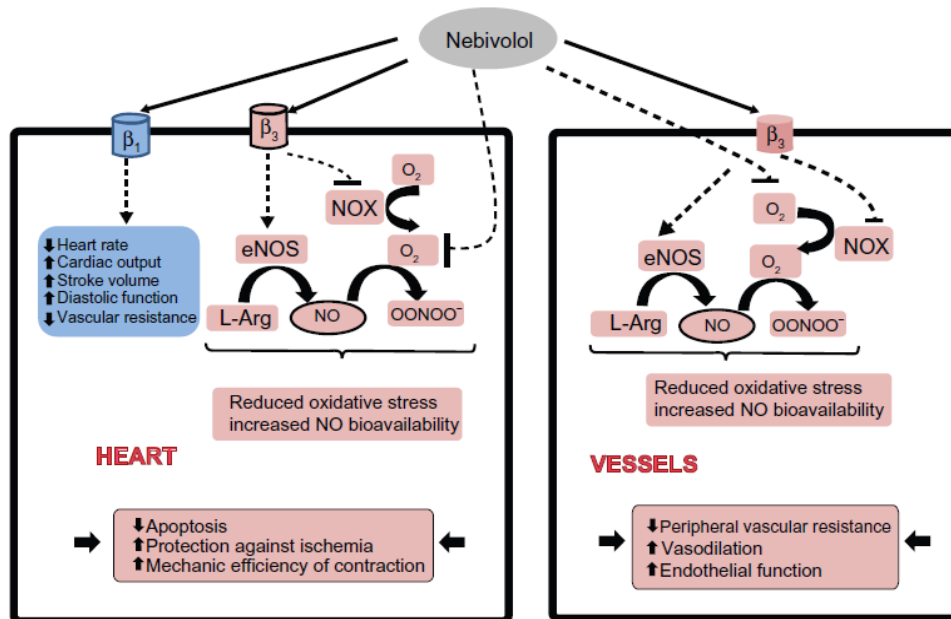
Le nebivolol est un bêta bloqueur cardiosélectif avec des propriétés de vasodilatation via une action sur la voie du NO. Cette action serait médiée via un récepteur bêta-adrenergique nommé  $\beta_3$ . En fait, on parle le plus souvent de 3 types de récepteur au niveau cardiaque et leur stimulation produit les effets suivant :

$\beta_1$  et  $\beta_2$ : augmente la contractilité myocardique (effet inotrope positif), la fréquence cardiaque (effet chronotrope positif), la conduction électrique (effet dromotrope positif) et améliore la relaxation ventriculaire (effet lusitrope positif)

$\beta_3$  : effet inotrope négatif via la voie du NO

Le nebivolol est le bêta-bloqueur qui présente la plus haute sélectivité; 3 à 10 fois plus que le bisoprolol ou le métoprolol. Selon les données pharmacologiques disponibles, la sélectivité des divers agents se définit comme suit :

Nébivolol > bisoprolol > métoprolol > carvedilol ≥ propranolol = bucindolol



Au niveau de la puissance anti-hypertensive :

Nébivolol 5 mg DIE = Atenolol 100 mg DIE, toutefois pour un effet anti-HTA équivalent l'impact sur la fréquence cardiaque est bien moindre, reflétant l'effet vasodilatateur de la molécule. Pour un même effet sur la pression sanguine, le nebivolol a moins d'influence sur la capacité à l'exercice.

### Pharmacocinétique :

Le nebivolol est un médicament très lipophile rapidement absorbé et dont l'absorption n'est pas influencée par la nourriture ou l'âge. La biodisponibilité est variable de 12 à 96% secondaire à un effet de premier passage important. Moins de 1% de la dose de nebivolol est excrété au niveau rénal, il n'est donc pas nécessaire d'ajuster les doses en insuffisance rénale.

### Indications :

a) Insuffisance cardiaque :

Trois bêta-bloqueurs ont été démontrés efficaces pour améliorer la survie des patients insuffisants cardiaques : le métoprolol, carvedilol et le bisoprolol. L'étude SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol on Outcome and Rehospitalisation in Seniors with heart failure) est une étude contrôlée par placebo. Le nebivolol était débuté à 1,25 mg et augmenté jusqu'à 10 mg DIE et le traitement était continué pour 21 jours. La dose moyenne atteinte était de 7,7 mg. 31.1% des patients sous nebivolol et 65% des patients sous placebo ont été réhospitalisés ou sont décédés. Aucune étude comparative avec les autres bêta-bloqueurs n'est disponible.

b) Hypertension :

Le Nebivolol a été comparé à plusieurs anti-hypertenseurs, les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Reference	Pts. (n)	Inclusion Criteria	Treatment Regimen	Primary Outcome	Results
Van Bortel (1993) <sup>29</sup>	114	DBP 95–120 mm Hg or DBP 90–94 mm Hg with SBP >160 mm Hg	group 1: nebivolol 5 mg qd × 4 wk, then placebo group 2: placebo × 4 wk, then nebivolol 5 mg qd group 3: nebivolol 5 mg qd × 8 wk	DBP ≤90 mm Hg or ≥10% decrease from baseline; QOL assessed with the ISH	significant reductions in supine and standing BP with 4 wk of treatment (p < 0.001); no additional decrease with 8 wk of treatment; no differences in QOL
Van Nueten (1998) <sup>30</sup>	364	aged 18–71 y; DBP 95–115 mm Hg	nebivolol 5 mg qd or atenolol 50 mg qd × 4 wk	sitting DBP at trough drug level ≤90 mm Hg	significant reductions in DBP and SBP with both agents by wk 2 (p < 0.001); no difference between groups (p = NS)
Grassi (2003) <sup>31</sup>	205	aged 19–75 y; DBP 95–114 mm Hg	nebivolol 5 mg qd or atenolol 100 mg qd × 12 wk; HCTZ 12.5 mg added if BP ≥140/90 mm Hg at wk 8	change in sitting SBP and DBP from baseline to wk 12	significant and comparable reductions in sitting SBP and DBP with both agents by wk 2 (p < 0.001); greater reductions in HR with atenolol at wk 2 and 4 (p < 0.001)
Czuriga (2003) <sup>32</sup>	273	aged 30–65 y; sitting DBP 95–110 mm Hg with SBP ≤180 mm Hg	nebivolol 5 mg qd or bisoprolol 5 mg qd × 12 wk	DBP ≤90 mm Hg or a reduction of ≥10 mm Hg	significant BP reductions from baseline with both agents (p < 0.05); no difference between groups (p = NS)
Van Nueten (1997) <sup>33</sup>	419	aged 18–74 y; DBP >94 mm Hg	nebivolol 5 mg qd or enalapril 10 mg qd × 12 wk	change in sitting DBP at trough level from baseline	significantly lower DBP at wk 12 with nebivolol (p = 0.009)
Rosei (2003) <sup>34</sup>	68	aged 24–65 y; DBP 95–114 mm Hg	nebivolol 5 mg qd or lisinopril 20 mg qd × 12 wk	change in sitting DBP from baseline	significantly lower DBP at wk 8 with nebivolol (p = 0.02); no differences at wk 12
Van Nueten (1998) <sup>36</sup>	420	aged 18–70 y; DBP >94 mm Hg	nebivolol 5 mg qd or long-acting nifedipine 20 mg bid × 12 wk	sitting DBP at trough drug level	significantly lower DBP at wk 2 with nebivolol (p < 0.002); no differences at wk 12
Mazza (2002) <sup>37</sup>	1168	aged 65–89 y; DBP 95–114 mm Hg	nebivolol 2.5–5 mg qd or amlodipine 5–10 mg qd × 12 wk	changes in sitting BP at wk 12	significantly lower BP at wk 4 and 8 with amlodipine (p < 0.05); no differences at wk 12
Flather (2005) <sup>41</sup>	2128	aged ≥70 y; discharge diagnosis of HF within 12 mo or LVEF ≤35% within 6 mo	nebivolol 1.25–10 mg or placebo plus standard therapy	composite of all-cause mortality or cardiovascular hospital admission (time to first event)	primary outcome rate 31.1% nebivolol vs 65.3% placebo (HR 0.86; p = 0.039)

DBP = diastolic blood pressure; HCTZ = hydrochlorothiazide; HF = heart failure; ISH = Inventory of Subjective Health; LVEF = left ventricular ejection fraction; QOL = quality of life; SBP = systolic blood pressure.

### **Effets secondaires :**

En général, le nébivolol est bien toléré, les effets secondaires les plus souvent rapportés sont : fatigue, étourdissements, paresthésie, céphalées et hypotension. Ces effets sont dose-dépendant. La fréquence des effets secondaires est équivalente à celle du placebo. Il semble que le nébivolol cause moins de bradycardie que les bêta-bloqueurs conventionnels. Le nébivolol ne causerait pas de modification du profil lipidique, des glycémies ou de la sensibilité à l'insuline. Des données supplémentaires seraient nécessaires pour appuyer ces dernières affirmations. Selon les études cliniques, le nébivolol ne serait pas associé à des effets négatifs sur la fonction érectile et sur la maladie pulmonaire obstructive chronique.

### **Interactions :**

Le nébivolol est un substrat du Cyp P450 3A4. Toutefois comme les voies métaboliques sont multiples, il est peu probable de rencontrer des interactions significatives en clinique. Il est aussi un substrat du 2D6 et bien qu'aucune interaction n'ait été rapportée, on recommande la prudence avec les médicaments qui sont métabolisés via cette voie.

### **Posologie :**

La dose utilisée pour l'hypertension est de 5 mg DIE. Des doses supérieures n'ont pas démontré un effet supplémentaire. En insuffisance cardiaque, la dose de départ est de 1,25 mg DIE et peut être augmentée jusqu'à 10 mg DIE selon la tolérance hémodynamique du patient.

### **Conclusion:**

Les nouvelles propriétés du nébivolol sont intéressantes, mais cliniquement, il est difficile d'identifier des bénéfices significatifs. Des données sont actuellement disponibles pour l'insuffisance cardiaque mais la FDA n'a toujours pas autorisé la commercialisation du nébivolol en insuffisance cardiaque. Le nébivolol n'est actuellement pas remboursé par la RAMQ.