

DES NOUVELLES DU COMITÉ DE PHARMACOLOGIE...

La première réunion du Comité de pharmacologie de l'année **2014-2015** a eu lieu le 23 septembre 2014

RÉSUMÉ EN QUELQUES LIGNES :

- . Tolvaptan : guide d'utilisation
- . Dérivés Cannabinoïdes
- . Cardioplégie de Del Nido
- . Revue des cas de désensibilisation à l'AAS

Tolvaptan : guide d'utilisation

Le tolvaptan pourra être considérée dans les cas d'insuffisance cardiaque aiguë. Une ordonnance pré-imprimée sera rédigée pour assurer une utilisation optimale de ce médicament coûteux dans les situations exceptionnelles.

Dérivés Cannabinoïdes

La classe des dérivés cannabinoïdes a été révisée par Mme Angela Nguyen, pharmacienne, et Dre Jennifer Cogan, anesthésiologiste. Leur évaluation est résumée dans les paragraphes subséquents.

Présentement, il existe trois formulations de cannabinoïdes sur le marché canadien : le cannabis, le nabiximols (Sativex©) et le nabilone (Cesamet©). Le cannabis (Δ^9 -THC) obtenu par le Programme d'Accès Spécial de Santé Canada sous forme inhalée n'est pas approprié pour une utilisation en établissement de santé. Le Sativex©, cannabidiol/ Δ^9 -THC, un composé de deux extraits de cannabis, disponible en pulvérisateur, est utilisé surtout pour les douleurs vasospastiques associées à la sclérose en plaques. Son utilisation en clinique est limitée par son coût, soit 124,95 \$ pour 51 pulvérisations qui équivalent à 5 doses. Ce document se veut une évaluation du nabilone seulement.

Nabilone (Cesamet®)

Le nabilone est un analogue synthétique du tétrahydrocannabinol (THC), le principal composant psychoactif du cannabis. Son indication primaire est le traitement des nausées et vomissements sévères associés à la chimiothérapie. Il se lie sur les récepteurs cannabinoïdes CB1, identifiés dans le centre de la douleur allant du cerveau vers le récepteur périphérique afférent. Il existe également des récepteurs CB2 qui sont situés surtout dans les tissus périphériques et ils ont probablement un rôle dans la modulation et la régulation de la fonction immunitaire.

Douleur aiguë : post-opératoire

Seulement, 3 études chez l'humain ont été publiées depuis 2003 évaluant l'utilisation des cannabinoïdes pour la douleur aiguë postopératoire dont une seulement a examiné le nabilone. Cette étude à double insu, randomisée et contrôlée par placebo a comparé les effets de doses de nabilone, 1 mg (n=11) et 2 mg (n=9), de 50 mg de kétoprofène (n=11) ou d'un placebo (n=10), administrées à 8 heures d'intervalle pendant 24 heures. L'issue primaire était la consommation cumulative de morphine par analgésie contrôlée par le patient (ACP) à la suite d'une chirurgie majeure gynécologique (46 %), orthopédique (44 %) ou autres (10 %). Les scores de douleur, l'effet anti-émétique ainsi que l'effet sur l'humeur, la qualité du sommeil, la sédation et les épisodes psychotiques ont aussi été mesurés.

La consommation cumulative de morphine sur 24 heures était similaire dans les 4 groupes, mais les scores de douleur au repos et au mouvement ont été significativement plus élevés dans le groupe nabilone 2 mg. Aucune différence intergroupe significative n'est apparue quant aux épisodes de nausées et de vomissements, la qualité du sommeil, la sédation, l'euphorie, le prurit ou le nombre et la sévérité des événements indésirables. Les conclusions de cette étude sont cependant limitées par son faible nombre de patients et le manque de standardisation des interventions chirurgicales comportant une variation possible de l'intensité de la douleur.

Douleur chronique

Les données en douleurs chroniques de types neuropathiques reliées à des conditions comme la sclérose en plaques, la fibromyalgie et le SIDA sont plus concluantes. Les cannabinoïdes sont suggérés en deuxième ligne comme traitement adjuvant pour les douleurs neuropathiques selon les dernières lignes directrices canadiennes sur la gestion de la douleur (2009).

Depuis 2005, onze études randomisées contrôlées évaluant les cannabinoïdes dans le traitement des douleurs chroniques ont été publiées, dont quatre avec le nabilone.

Pinsger et al. ont publié une étude à devis en chassé-croisé comparant le nabilone au placebo sur une période de quatre semaines chez 30 sujets souffrant de douleur chronique. Les auteurs rapportent une diminution de la douleur avec des doses maximales à 1 mg/jour comparativement au placebo. Dans une prolongation de l'étude à phase ouverte, les sujets ont préféré l'effet analgésique du nabilone comparativement au placebo.

Wissel et al. ont rapporté dans une étude randomisée, en double insu, contrôlée par placebo, une amélioration des douleurs de type spastique avec des doses de nabilone 1 mg/jour sur quatre semaines chez 13 patients souffrant d'un syndrome moteur neuronal. Les effets secondaires rapportés étaient de la somnolence et de la faiblesse.

Pour les douleurs de type fibromyalgique, 2 mg de nabilone pour deux semaines ont significativement diminué les scores de douleurs mesurés par échelle visuelle analogique 100 mm (diminution moyenne de 20,04 mm).

Une autre étude publiée en 2008 a comparé l'effet analgésique du nabilone 2 mg et de la dihydrocodéine à une dose maximale de 240 mg pour les douleurs neuropathiques chroniques. Cependant, l'effet analgésique de la dihydrocodéine était significativement supérieur à celui de la nabilone, selon la mesure des scores de douleur par échelle visuelle analogique (diminution de 6,0 mm).

Utilisation du nabilone lors de symptômes de retrait associés à la marijuana

Une étude évaluant la prise de nabilone chez des fumeurs de marijuana (8,3 cigarettes de marijuana par jour) a démontré une diminution des taux de rechute à la marijuana et des symptômes de retrait comme l'irritabilité, perturbation au niveau du sommeil et de l'alimentation ($p < 0,05$). Il y avait trois phases à l'étude, chaque phase évaluait une dose différente de nabilone (0, 6, 8 mg PO par jour en dose divisée BID). Au jour un de chaque phase, les sujets prenaient des capsules de placebo et fumaient de la marijuana à six moments spécifiés de la journée (10 h, 11 h 30, 13 h, 14 h 30, 16 h et 22 h). Pour les trois prochains jours, les sujets avaient l'opportunité de s'auto-administrer un placebo de marijuana, suivi de quatre jours de marijuana active. Les doses de nabilone PO 6 et 8 mg sont associées à une réduction significative du nombre moyen d'auto-administrations quotidiennes de marijuana par rapport au placebo et à une amélioration des symptômes de retrait mesurés par échelle visuelle analogique et mesure de l'apport quotidien en calories.

Conclusion

À la lumière de ces données, les bénéfices du nabilone dans l'analgésie chez les patients aux soins intensifs ne sont pas concluants. Toutefois, son utilisation chez les patients qui consomment des cannabinoïdes en externe pourrait être estimée acceptable. Leur utilisation pourra être considérée pour la prévention du sevrage, pour un patient qui consomme des cannabinoïdes à domicile.

Cardioplégie de Del Nido

Dans le but de compléter le dossier sur les solutions de cardioplégie, le comité de pharmacologie s'est penché sur une nouvelle demande : la solution de cardioplégie de Del Nido. Cette formule a été développée par un chercheur de l'Université de Pittsburg du nom de Del Nido. La solution de Del Nido a été utilisée initialement pour une clientèle pédiatrique, mais elle a depuis été utilisée dans une population adulte.

L'équipe de Del Nido a développé une solution de cardioplégie cristalloïde extracellulaire. Cette solution est habituellement mélangée à du sang dans une proportion de 4 : 1. Ce type de cardioplégie est communément appelé cardioplégie sanguine. La cardioplégie Del Nido est présentée dans les tableaux qui suivent :

Solution de cardioplégie 1000 ml			
Constituant	Del Nido	Cardio. maison	Plégisol®
Mannitol	0.31 %	1.74 %	0
Potassium	29.4 mmol/L	36.57 mmol/L	15 mmol/L
Sodium	145.32 mmol/L	116.41 mmol/L	116.5 mmol/L
Magnésium	5.9 mmol/L	17.65 mmol/L	16.3 mmol/L
Lidocaïne	130 mg/L	353 mg/L	0 (contient 1 mmol/L de procaïne)
Bicarbonate	12.34 mmol/L	0.0016 mmol/L	25 mmol/L
Calcium	0	0.0026 mmol/L	1.2 mmol/L
Chlorure	117.8 mEq	96.2 mmol/L	138.5 mmol/L
pH	-	7.4	7.5
Osmolarité	-	N/A	320

Pendant la phase d'ischémie, il est important de maintenir le pH intracellulaire, l'équilibre ionique intracellulaire et l'homéostasie membranaire pour prévenir les dommages irréversibles aux cellules myocardiques. Habituellement, les solutions de cardioplégie utilisées le plus fréquemment contiennent une concentration élevée de potassium pour causer une asystolie. Toutefois, des concentrations élevées de potassium produisent aussi une dépolarisation des cellules myocardiques et une accumulation de calcium intracellulaire qui est néfaste pour la cellule myocardique. L'avantage de la solution Del Nido se situe précisément dans l'absence de calcium en solution.

Revue des cas de désensibilisation à l'AAS

Les cas de désensibilisation à l'AAS effectuée à l'ICM ont été révisés.

Contexte : L'acide acétylsalicylique (AAS) est l'agent antiplaquettaire le plus souvent utilisé pour les patients atteints d'un syndrome coronarien aigu, nécessitant ou non l'implantation d'un stent. Environ 0,6 à 2,5 % des patients vont présenter une réaction d'hypersensibilité à l'AAS. L'hypersensibilité à l'ASA peut se manifester sous différentes formes et elle est classée en trois groupes : AERD (aspirin-exacerbated respiratory disease), angioedème, urticaire et anaphylaxie.

Pour les patients dont le traitement est nécessaire, la désensibilisation (DS) à l'AAS peut permettre aux patients de reprendre un traitement à l'ASA. L'ICM (Institut de Cardiologie Montréal) a élaboré un protocole de désensibilisation en 2009 qui a été utilisé chez 34 patients depuis.

Objectif : Évaluer l'efficacité et la sécurité de ce protocole et vérifier la conformité au protocole.

Méthodes : Une étude rétrospective a été menée chez 34 patients qui ont bénéficié du protocole de désensibilisation ICM.

Résultats : Le protocole a été utilisé avec succès chez 32 patients (94,1 %). Parmi ces 32 patients, un seul a développé des réactions mineures après le protocole, mais tous les 32 patients étaient en mesure de prendre leur traitement à l'ASA. Seulement 18 ont complété le protocole pour atteindre la dose de 325 mg, tandis que tous les autres ont atteint la dose de 80 mg.

Les indications de l'AAS étaient pour 19 patients, l'infarctus du myocarde (12 avec NSTEMI et 7 avec STEMI), l'angine chez 11 patients et deux patients présentaient une maladie coronarienne non spécifiée. 21 patients ont subi une angioplastie coronarienne transluminale percutanée et 4 un pontage coronarien.

Sur les 32 patients qui ont terminé avec succès la désensibilisation, 25 patients (73,5 %) ont continué à prendre de l'AAS au congé, alors que 6 ont vu leur traitement interrompu en raison d'une maladie coronarienne non significative ou d'une contre-indication relative à l'AAS.

De plus, la désensibilisation a échoué pour 2 patients qui ont développé des réactions graves : un avait un angioedème et l'autre avait une hypotension, désaturation, brûlure dans la gorge et dyspnée. L'un a été traité avec de l'hydrocortisone et le salbutamol pour réduire les symptômes, tandis que l'autre a été traité avec de l'épinéphrine. Ces réactions allergiques ont bien répondu au traitement, mais la désensibilisation n'a pas été reprise, pas plus que le traitement à l'AAS.

Conclusion :

Notre protocole semble être efficace et sûr, avec un taux de réussite de 94 %, et seulement 3 réactions ont nécessité un traitement immédiat. C'est un protocole rapide qui se termine en seulement 2 h 15, ce qui est essentiel pour les patients nécessitant une coronarographie urgente. Toutefois, quelques améliorations pourraient être apportées à notre procédure : 1) tenir un registre des cas de désensibilisation pour assurer un suivi de l'efficacité et de la sécurité du protocole ; 2) mieux documenter la réaction allergique initiale à l'AAS.