

DES NOUVELLES DU COMITÉ DE PHARMACOLOGIE ...

La quatrième réunion du Comité de pharmacologie de l'année **2013-2014** a eu lieu le 27 mai 2014.

RÉSUMÉ EN QUELQUES LIGNES :

- **Guides des médicaments pouvant être écrasés**
- **Test de provocation à l'ergonovine : protocole en développement**
- **Tolvaptan : ré-évaluation**

Guide des médicaments pouvant être écrasés

Le comité de pharmacologie vient d'approuver un document qui révisé les médicaments qui peuvent être écrasés. Plusieurs raisons peuvent faire en sorte qu'un médicament ne doit pas être écrasé que ce soit : une formulation à libération lente, un goût difficilement tolérable, un potentiel d'irritation pour les muqueuses, un enrobage entérique ou la classe du médicament comme pour les médicaments cytotoxiques. Le département de pharmacie a donc ajouté des commentaires sur les étiquettes des médicaments, au niveau de la FADM (feuille d'administration des médicaments) et aux cabinets automatisés des médicaments. Ne soyez pas surpris de voir apparaître ces nouvelles informations. Pour toutes questions, n'hésitez pas à communiquer avec le département de pharmacie.

Test de provocation à l'ergonovine

La rédaction d'un protocole d'administration pour le test de provocation à l'ergonovine est en cours. Une consultation élargie sera effectuée dans les prochaines semaines et une version finale devrait être disponible à l'automne.

Tolvaptan

Le tolvaptan a été ré-évalué lors de la dernière réunion. Voici les grandes lignes du dossier présenté.

L'hyponatrémie est une complication fréquente de la défaillance cardiaque, se manifestant le plus fréquemment sous forme d'hyponatrémie hypervolémique. Cet état de surcharge survient

plus souvent chez les patients avec défaillance cardiaque avancée et symptomatique. Il est le reflet d'un état marqué d'activation neurohormonale, mais plus significativement d'une activation de l'hormone arginine vasopressine.

Plusieurs études cliniques démontrent que l'hyponatrémie chez cette population est un facteur de risque indépendant et significatif d'un mauvais pronostic. Cependant, il n'existe à ce jour aucune évidence que de corriger cette natrémie permet de réduire la mortalité et la morbidité associée à la défaillance cardiaque.

Quelques publications ont fait leur apparition depuis la dernière évaluation du comité, dont, entre autres, une sous étude d'Everest portant sur la population hyponatrémique ($\text{Na}^+ < 135$) de cette étude. Voici un survol de ces publications.

Bref rappel sur l'étude EVEREST :

L'étude Everest a enrôlé 4133 patients admis pour exacerbation de leur défaillance cardiaque, présentant une FEVG $< 40\%$, des signes de surcharge liquidienne et une classe fonctionnelle NYHA III ou IV. 2072 patients ont reçu du tolvaptan à raison de 30 mg per os die en plus du traitement usuel alors que 2061 patients n'ont reçu que du placebo en plus du traitement usuel. Les résultats de l'étude ont démontré une réduction du poids plus importante dans le groupe tolvaptan vs placebo, au jour 1 (Étude B : $-1,82$ kg vs $-0,95$ kg, $p < 0,001$) et au jour 7 (Étude B : $-3,77$ kg vs $-2,79$ kg $p < 0,001$). Plus de patients dans le groupe tolvaptan ont rapporté une amélioration de leurs symptômes de dyspnée au jour 1 (Étude B : $72,1\%$ vs $65,3\%$ $p < 0,001$) que dans le groupe placebo. Il est important de noter que pour près de la moitié des patients ayant déclaré une amélioration de leurs symptômes de dyspnée, celle-ci était qualifiée comme étant « minimale ».

À plus long terme, l'étude Everest n'a pu démontrer de bénéfice au niveau de la mortalité à long terme et au niveau de la morbidité liée à la défaillance cardiaque.

Étude Everest, sous-groupe de patients hyponatrémiques

Plusieurs années après la parution de l'étude Everest originale, les auteurs ont revisité les résultats d'Everest en ne retenant que les patients présentant une natrémie inférieure à **135 mEq/L**. Notez que dans l'étude originale, la natrémie n'était pas un critère d'inclusion. Les patients n'ont donc pas été stratifiés en fonction de celle-ci lors de la randomisation. L'analyse des résultats selon la natrémie n'était pas non plus une analyse pré-spécifiée.

Les résultats suivants ont été rapportés :

Des 4133 patients randomisés dans l'étude originale, 243 patients étaient hyponatrémiques dans le groupe tolvaptan, alors que 232 l'étaient dans le groupe placebo. Les caractéristiques de base des 2 groupes étaient similaires partout sauf au niveau du sexe des patients ($85,6\%$ d'hommes dans le groupe tolvaptan vs $77,6$ dans le groupe placebo ($p = 0.02$)).

Changement moyen de la natrémie (mEq/L) au Jour 1 et au Jour 7 par rapport à la valeur de base

	J1	J7
Tolvaptan	+ 4,72	+ 4,90
Placebo	+ 1,18	+1,93
Δ	+ 3,54	+ 2,97

p < 0.0001 entre les 2 groupes au J1 et J7

Dyspnée rapportée par le patient au Jour 1 :

Comme dans l'étude principale, la majorité des patients n'ont rapporté que des améliorations décrites comme étant qualitativement « minimales » ou pas d'amélioration du tout.

Réduction du poids en kg au Jour 1 et au Jour 7 :

	J1	J7
Tolvaptan	- 1,69	- 3,47
Placebo	- 0,96	- 2,63
Δ	- 0,73	-0,84

Entre les deux groupes, p < 0.0001 au J1 et p=0.02 au J7

Aucun changement au niveau des œdèmes, tel qu'évalué par le médecin au J7, n'a été observé entre les 2 groupes. Le « patient global assessment », évalué par échelle visuelle analogue, ne s'est pas avéré différent entre le groupe tolvaptan et le groupe placebo.

Aucune différence significative entre les 2 groupes n'a été observée dans la cohorte avec un sodium < 135 mEq/L. Il faut isoler les patients ayant une natrémie < 130 mEq/L (n=38 dans le groupe tolvaptan et n=54 dans le groupe placebo) afin d'observer un résultat significatif au niveau du composite de mortalité cardiovasculaire et d'hospitalisation cardiovasculaire. Les auteurs mentionnent par contre que cette analyse n'a pas été ajustée pour les facteurs confondants en raison du nombre trop faible de patients. Ils considèrent donc cette trouvaille comme étant « génératrice d'hypothèses » et elle devrait être confirmée par d'autres études prospectives. Il serait prématuré de considérer ce résultat comme étant une démonstration que la correction de la natrémie en défaillance cardiaque améliore le devenir des patients par opposition à un simple marqueur de mauvais pronostic. Les auteurs mentionnent d'ailleurs que leurs résultats ne permettent pas de conclure en ce sens.

Effet du tolvaptan sur durée d'hospitalisation

Une équipe s'est penchée sur la durée d'hospitalisation des patients de l'étude Everest. Deux analyses post-hoc ont été effectuées.

La première a examiné l'association entre la natrémie et la durée de séjour (LOS) chez les patients recevant le traitement standard et le placebo (donc aucun patient dans le groupe tolvaptan). Les auteurs ont observé une durée de séjour plus longue d'environ 3 jours chez les patients hyponatrémiques ($\text{Na} < 135$) par rapport aux patients normonatrémiques ($\text{Na} \geq 135$).

La deuxième analyse avait pour but de démontrer l'effet du tolvaptan versus le placebo sur la LOS chez les patients hyponatrémiques. Cette analyse a démontré une réduction de la durée de séjour dans le groupe tolvaptan qui n'était pas significative (LOS = 9,72 jours dans le groupe tolvaptan vs 11,44 dans le groupe thérapie standard et placebo, $p = 0,06$) possiblement, selon les auteurs, en raison de la faible taille de l'échantillon ($n = 225$ pour le groupe tolvaptan et $n = 216$ pour le groupe placebo).

Facteurs prédictifs d'une réponse au tolvaptan

Dans un autre ordre d'idée, Imamura et collaborateurs ont étudié de façon rétrospective 61 patients consécutifs, hospitalisés entre février 2011 et juillet 2012 pour insuffisance cardiaque décompensée et qui ont reçu du tolvaptan durant l'hospitalisation, afin d'identifier quels étaient les facteurs prédictifs d'une réponse au tolvaptan. Les doses utilisées variaient de 3,75 mg/jour à 15 mg/jour. Un patient « répondeur » était défini comme ayant une augmentation du volume urinaire dans les 24 heures suivant l'administration de la première dose de tolvaptan alors que les non-répondeurs n'avaient tout simplement pas d'augmentation du volume urinaire dans les 24 heures suivant l'administration de la première dose. Notez qu'aucun patient n'a eu de sonde urinaire durant l'étude.

La dose moyenne utilisée dans le groupe répondeur a été de 5,98 mg/jour alors qu'elle était de 7,19 mg par jour dans le groupe non-répondeur. L'augmentation relative du volume urinaire n'était pas significativement différente entre les patients ayant reçu 3,75 mg, 7,5 mg et 15 mg par jour ($p = 0,419$).

Les facteurs prédictifs suivants d'une réponse au tolvaptan ont été identifiés :

- osmolarité urinaire de base > 352 mOsm/L
- diminution de l'osmolarité urinaire $> 26\%$, 4-6 heures après l'administration de la 1^{ère} dose de tolvaptan

Il est important de noter que dans cette série, les non-répondeurs n'ont pas augmenté davantage leur volume urinaire au J2, indiquant possiblement que si les patients ne répondent pas au tolvaptan après 1 dose, ils ne répondront probablement pas aux doses subséquentes. Les auteurs mentionnent dans la discussion de l'article que les patients qui ont augmenté leur natrémie provenaient principalement du groupe de répondeurs au tolvaptan alors que les non-répondeurs n'ont pas vu leur natrémie augmenter. Ils mentionnent également qu'après une semaine de traitement au tolvaptan, la natrémie n'était pas complètement corrigée chez plusieurs répondeurs au tolvaptan (NB : concernant la natrémie, aucune figure ni aucun tableau n'ont été présentés dans l'article).

Revue d'utilisation du tolvaptan à l'ICM :

L'utilisation du tolvaptan à l'ICM a été évaluée rétrospectivement. Il en ressort que les résultats sont compatibles avec les données publiées soit : une élévation modeste de la natrémie chez les patients traités et un taux de réponse d'environ 60 %.

Conclusion

Malgré les nombreuses publications parues depuis mars 2012, tout comme celles discutées au comité de pharmacologie de 2012, aucune ne démontre de bénéfices significatifs au niveau de points d'aboutissement robuste comme la mortalité/morbidité, la durée de séjour ou le nombre de ré-hospitalisations chez les patients défailants cardiaques. On observe par contre avec le tolvaptan, et ce, de manière consistante dans les études par rapport au placebo, une réduction du poids d'environ 1 kg et une augmentation de la natrémie d'environ 3 mmol/L en moyenne, natrémie qui revient au niveau de base quelques jours après l'arrêt du traitement. Les bénéfices pour le patient (ex. dyspnée, « patient global assessment ») sont au mieux modestes.

Mais la clientèle sélectionnée dans ces études était-elle la bonne? Aurait-on observé davantage de bénéfices dans une population avec une maladie plus sévère? Il serait intéressant de mener d'autres études qui exploitent le concept de « répondeurs au tolvaptan » en resserrant les critères d'utilisation comme dans l'étude de Imamura et collaborateurs (osmolarité urinaire > 352 mOsm/L, et arrêt du tolvaptan si aucune réponse après 4-6 heures...). Les bons paramètres ont-ils été mesurés (poids, volume urinaire) considérant qu'un litre de diurèse avec le furosémide (natriurèse) est peut-être plus efficace à réduire les signes et symptômes de congestion qu'un litre de diurèse avec le tolvaptan (aquarèse)? L'utilisation du tolvaptan permet-elle de réduire la dose de furosémide utilisée durant l'hospitalisation de façon cliniquement significative et consistante? Le cas échéant, l'activation moindre du système rénine-angiotensine et du système sympathomimétique peut-elle alors se traduire par des bénéfices robustes au niveau du devenir des patients? Quelle dose de tolvaptan devrait être favorisée?

D'autres études seront requises afin de clarifier ces éléments.