

DES NOUVELLES DU COMITÉ DE PHARMACOLOGIE...

La quatrième réunion du Comité de pharmacologie de l'année **2012-2013** a eu lieu le 28 mai 2013.

Prévention de la néphropathie aux agents de contraste

La néphropathie secondaire aux agents de contraste représente la troisième cause d'insuffisance rénale aiguë chez les patients hospitalisés. Dans la population générale, l'incidence varie de 0.6 à 2.3% mais peut atteindre 50% chez les patients à risque. Bien qu'il n'existe pas de critères pour définir clairement la néphropathie secondaire aux agents de contraste, elle est généralement considérée lorsqu'il y a une augmentation de 44 mmol/L (0.5 mg/dl) ou de 25% par rapport à la valeur de base. Le pic d'augmentation de la créatinine se produit généralement entre trois et cinq jours après l'administration des agents de contraste et le retour à la valeur de base se produit en une à trois semaines. Bien que ce type de néphropathie soit transitoire la plupart du temps, un certain nombre de patients nécessitera un support d'hémodialyse à court terme. Le mécanisme par lequel les agents de contraste induisent de la néphrotoxicité n'est pas encore clairement élucidé. Une altération de l'hémodynamie rénale causant une toxicité directe des cellules tubulaires pourrait être responsable de la néphrotoxicité. De plus, une augmentation des concentrations rénales de radicaux libres, associée à une réduction de l'oxyde nitrique et des prostaglandines pourraient réduire la perfusion rénale, causant ainsi une augmentation de la créatinine sérique.

Facteurs de risque associés à la néphropathie secondaire aux agents de contraste

- Insuffisance rénale préexistante
- Diabète
- Patients > 70 ans
- Déplétion volumique
- Anémie
- Hypotension
- Insuffisance cardiaque

- Usage concomitant de médicaments néphrotoxiques
 - AINS
 - IECAs/BRAs
 - Inhibiteurs de la calcineurine
 - Quantité importante d'agents de contraste ou ré administration dans un délai de 72 heures

- Agents de contraste hyperosmolaire

Traitement de prévention

L'identification des patients à risque de néphropathie secondaire aux agents de contraste doit être faite de façon systématique, idéalement plusieurs jours à l'avance afin de mettre en place un plan adapté à chaque patient. La non administration des médicaments néphrotoxiques pendant quelques jours (ex. : de 48 heures pré-procédure ad 48 heures après l'intervention) de même qu'une hydratation adéquate permettent de minimiser les risques et conséquences de la néphropathie secondaire aux agents de contraste. En plus de ces différents traitements, l'usage de la N acetylcysteine (NAC) chez les patients à risque est très fréquent depuis plusieurs années.

NAC

Le mécanisme par lequel le NAC permettrait de réduire la néphropathie secondaire aux agents de contraste n'est pas encore entièrement connu, mais il serait secondaire à une augmentation des concentrations de NO. Cette augmentation permettrait de potentialiser le flot rénal et de réduire l'apparition des radicaux libres et par conséquent, diminuerait l'impact néfaste au niveau du rein. La première publication impliquant le NAC pour prévenir la néphropathie des agents de contraste date de près de 15 ans. Depuis, il y a eu pas moins d'une quarantaine de publication utilisant le NAC à doses orales variables (600 mg vs 1200 mg) ou en administration par voie IV dans cette indication particulière. À la lumière des données analysées dans une méta-analyse de 2006, la dose de 1200 mg bid pour 4 doses semble plus efficace que celle de 600 mg. L'utilisation par voie intraveineuse n'est pas recommandée, en raison du risque d'anaphylaxie possible et de données d'efficacité contradictoires. Il est important de noter que la plupart des études avec le NAC incluait moins de 100 patients chacune. Toutefois, en 2011, l'étude ACT (acetylcystein for contrast-induced nephropathy trial) a jeté un éclairage différent sur cette pratique. En effet, cette étude brésilienne multicentrique regroupait plus de 2300 patients à risque de néphropathie devant subir un examen angiographique avec un agent de contraste. On a administré 1200 mg de NAC en plus d'une hydratation à base de NS à raison de 1 ml/kg pour une période de 12 à 24 heures. Les résultats de cette étude sont présentés ci-dessous.

Outcomes	Acetylcysteine	Placebo	Relative Risk (95% CI)	P
Primary end point, No. of events/total No. (%)				
Contrast-induced acute kidney injury	147/1153 (12.7)	142/1119 (12.7)	1.00 (0.81–1.25)	0.97
Other end points, No. of events/total No. (%)				
End points in 48 to 96 h				
Doubling in serum creatinine	13/1153 (1.1)	17/1119 (1.5)	0.74 (0.36–1.52)	0.41
Elevation $\geq 44.2 \mu\text{mol/L}$ (0.5 mg/dL) in serum creatinine	45/1153 (3.9)	42/1119 (3.8)	1.04 (0.69–1.57)	0.85
Elevation $\geq 13.3 \mu\text{mol/L}$ (0.3 mg/dL) in serum creatinine	140/1153 (12.1)	123/1119 (11.0)	1.10 (0.88–1.39)	0.39
End points at 30 d				
Deaths or need for dialysis*	26/1171 (2.2)	26/1135 (2.3)	0.97 (0.56–1.69)	0.92
Death, need for dialysis, or doubling in serum creatinine	38/1171 (3.2)	41/1135 (3.6)	0.90 (0.58–1.39)	0.63
Deaths*	23/1171 (2.0)	24/1135 (2.1)	0.97 (0.54–1.73)	0.92
Need for dialysis*	3/1171 (0.3)	3/1135 (0.3)	0.87 (0.17–4.35)	0.86
Cardiovascular deaths*	18/1171 (1.5)	18/1135 (1.6)	0.99 (0.51–1.90)	0.97

CI indicates confidence interval.

*Results are hazard ratios with 95% CI and P values obtained by Cox regression.

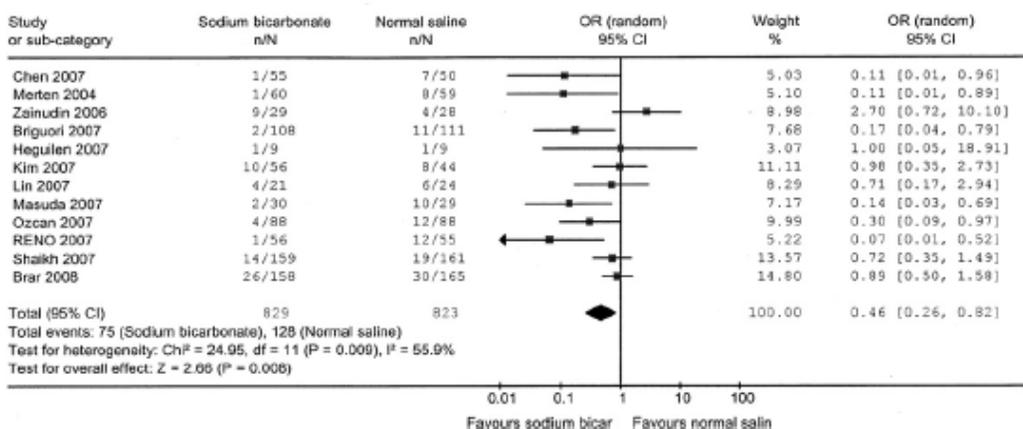
Selon les résultats obtenus, il n'y avait aucune différence significative entre le NAC + hydratation que l'hydratation seule.

Hydratation : NaCl 0.9% vs bicarbonates de NA

L'administration de solution par voie IV reste la pierre angulaire de la prévention de la néphropathie secondaire aux agents de contrastes. L'administration de 1 ml/kg de NS à débiter 12 heures pré-procédure et poursuivie pendant 24 heures au total est le régime le plus usuel d'administration. Toutefois, dans un contexte de patients ambulatoires cette façon de faire peut s'avérer difficile. Pour ces patients, une perfusion de NS à 300 ml/h pendant 6 heures (à débiter 30 à 60 minutes avant la procédure) peut représenter une alternative acceptable si le patient ne nécessite pas une restriction liquidienne.

Depuis plusieurs années, on pense que l'alcalisation des urines préviendrait en partie la formation des radicaux libres, pouvant ainsi réduire le potentiel de néphropathie secondaire aux agents de contraste. Cette hypothèse fut testée en 2004 chez 260 patients. Les résultats furent tellement encourageant (1.7% de néphropathie dans le groupe bicarbonate vs 13.6% dans le groupe NS) que l'administration du bicarbonate de sodium est faite de façon quasi routinière dans plusieurs centres hospitaliers. Depuis la publication de cet article, plusieurs autres publications ont démontré l'efficacité du bicarbonate de sodium comme mesure d'hydratation pour prévenir la néphropathie des agents de contraste. En 2009, une méta-analyse a été publiée concernant cette option thérapeutique comparativement à l'hydratation standard avec le NS. Bien que le bicarbonate soit clairement associé avec une élévation moins importante de la créatinine que chez les patients ayant reçu du NS, on ne note aucune différence significative quant au besoin de thérapie rénale de remplacement (ex. : hémodialyse) dans les deux groupes. De plus, l'utilisation du bicarbonate comparativement au NS ne semble pas affecter la durée de séjour hospitalier des patients.

Review: CIN
 Comparison: 01 Incidence of CIN
 Outcome: 01 CIN incidence



Au point de vue de l'innocuité, l'utilisation du bicarbonate de sodium ne semble pas causer plus de désordres électrolytiques ni de débalancement du PH.

À la lumière des données rapportées dans l'étude ACT, il est recommandé de ne plus utiliser le NAC comme mesure préventive de la néphropathie secondaire aux agents de contraste, tant pour les patients hospitalisés que pour les patients ambulatoires en attente d'une coronarographie.

Après consultation, le comité recommande l'arrêt de l'utilisation de l'acetylcystéine lors de procédures radiologiques nécessitant un agent de contraste. Le comité s'est aussi penché sur l'hydratation avec ou sans bicarbonate. Il est décidé de réévaluer cette pratique dans un deuxième temps puisqu'il faudra en revanche proposer un protocole d'hydratation en remplacement.

Le recours à l'héparinothérapie pour les ballon intra-aortiques (BIA)

Le ballon intra-aortique (BIA) est une technique de support cardiovasculaire couramment utilisée depuis maintenant plusieurs années. Lors de l'utilisation d'un BIA, il est fréquent d'ajouter une anticoagulation parentérale. Toutefois, certains patients peuvent présenter une contre-indication (risque de saignement, etc.) ou rendre son utilisation plus complexe (allergie à l'héparine). On se doit donc de se demander si l'anticoagulation systématique est recommandée.

L'utilisation de l'anticoagulation permet-elle de diminuer les complications thrombotiques?

Quelques études ont évalué l'anticoagulation chez les patients avec ballon aortique.

Référence			
<u>Anticoagulation therapy in intra-aortic balloon counterpulsation: does</u>	153 patients: - 71 héparine (aPTT 50-70s)	Ischémie : 4,2 % vs 2,4% (NS) Saignements : 14,1% vs 2,4% (p<0,05)	

<i>IABP really need anti-coagulation?</i> J Zhejiang Univ Sci 2003;4:607–11.	vs - 82 ≠ héparine	Thrombus du syst. : 0 vs 0	
<i>The role of heparin anticoagulation during intra-aortic balloon counterpulsation in the coronary care unit.</i> Acute Cardiac Care 2008;10:214–20.	252 patients : 102 héparine (aPTT 1,5 à 2,5) vs 150 anticoagulation sur la base d'une autre indication (70 patients non anticoagulés)	Ischémie : 0,5% vs 0% (NS) Saignements : 38,5% vs 25,4% (p=0,049) Complications : 3,3 vs 5,6% (NS)	héparinisation systématique augmente le risque de saignement sans diminuer le risque d'ischémie.
<i>Heparin-free management of intra-aortic balloon pump after cardiac surgery.</i> J Card Surg. 2012 Jul;27(4):434-7	203 patients Série de cas sans anticoagulant. 122 pat. ≥ 24 h (G1) 89 pat. < 24 h (G2)	Ischémie: 3,4 % (1,5% majeure, 1,9% mineure) Saignements: 4,2% (mineurs) Complications: 3,4% (5 vs 2)	Stratégie sans héparine réduit le risque de complications hémorragiques avec une faible incidence de thrombose. Les auteurs ne recommandent pas l'utilisation systématique d'héparine.

L'anticoagulation lors de l'utilisation d'un BIA est une stratégie qui peut être considérée dans plusieurs études lorsque d'autres indications sont présentes.

Il est à noter que l'utilisation de l'angiographie pour identifier le meilleur site d'insertion permet de diminuer le risque de complications ischémiques.

L'utilisation de l'héparine est basée sur des prémices de réduction de complications thrombotiques et ischémiques. Ces bénéfices s'obtiennent toutefois au prix d'un risque hémorragique augmenté. Les études ont démontré qu'une stratégie sélective d'anticoagulation permet de réduire significativement le risque de saignement sans augmenter le risque de thrombose. Il est donc recommandé que l'utilisation de l'héparine se fasse sur la base d'une évaluation du contexte de l'indication et des contre-indications et non pas de façon systématique.

Ceci ne s'applique pas à la solution d'héparine à faible concentration (2 unités/ml) qui est utilisée pour maintenir la perméabilité des voies artérielles et qui demeure recommandée par le fabricant.

Pharmacovigilance : domperidone et quetiapine

Mort subite et dompéridone

La dompéridone est un médicament utilisé principalement dans le traitement du reflux gastro-oesophagien ou pour son action antiémétique. La dompéridone présente un effet antidopaminergique périphérique. Sa structure chimique est fortement apparentée à certains neuroleptiques de première génération.

Il y a déjà plusieurs années que l'on connaît le potentiel torsadogène de la dompéridone. En effet, déjà au début des années 90 on reconnaissait l'effet de la dompéridone sur la prolongation du segment QT. Quelques années plus tard, une étude épidémiologique rapportait un risque de mort subite 4 fois plus important chez les utilisateurs de dompéridone. Nous savons également que la dompéridone inhibe la repolarisation via son action sur les canaux potassiques hERG.

De plus, la dompéridone est métabolisée par le cytochrome P450 3A4. Un cytochrome impliqué dans le métabolisme de plusieurs médicaments. Ceci rend la dompéridone susceptible à un grand risque d'interaction médicamenteuse et donc d'effets indésirables.

Récemment, des études ont confirmé le risque supplémentaire d'arythmie ventriculaire associé à l'utilisation de la dompéridone. D'abord, une étude cas-témoin (Drug Saf 2010;30(11) :1003-14) a lié l'utilisation de la dompéridone à un risque de mort subite 4 fois plus élevé que chez les non-utilisateurs. Le risque s'élevait à plus de 11 fois chez les personnes recevant plus de 30 mg par jour. À noter que cette étude a été faite aux Pays-Bas où la dompéridone peut être obtenue en vente libre et par conséquent, sans les conseils d'un professionnel de la santé.

Au Canada, une autre étude menée en Saskatchewan (Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010;19(9) :881-8), a évalué que le risque de mort subite chez les utilisateurs de dompéridone était 1,5 fois supérieur à ceux qui utilisaient des inhibiteurs à proton (ex. : pantoprazole).

La dompéridone augmente donc le risque de mort subite chez les patients qui présentent une prolongation du QT. Ce risque doit être pris en considération au moment de prescrire de la dompéridone. Il serait aussi prudent d'éviter l'utilisation concomitante avec des inhibiteurs du Cyp450 3A4 et de d'utiliser des doses quotidiennes inférieures à 30 mg/jour.

Cardiopathie et quetiapine

La quetiapine est un neuroleptique commercialisé depuis quelques années. Récemment, des cas de cardiotoxicité ont été rapportés avec la quetiapine. Parmi les autres neuroleptiques atypiques, la clozapine (Clozaril) a aussi été impliquée dans l'apparition de cas de toxicité cardiaque. D'ailleurs, les structures chimiques des deux molécules sont très apparentées puisque ce sont des dérivés des benzazépines. Parmi les cas rapportés, on retrouve la myocardite et la cardiopathie dilatée.

a) Myocardite :

Les bases de données de données suédoise et anglaise rapportent plusieurs cas de myocardite associés à l'utilisation de quétiapine. Selon les rapports de cas, la myocardite survenait dans le premier mois de traitement. Par contre, certains cas sont survenus dans la première année suivant l'initiation du traitement. (20% après le premier mois et 12% après la première année).

b) Cardiomyopathie dilatée :

Les cas de cardiomyopathie dilatée reliés à la prise de quétiapine, se présentent habituellement après une période plus longue que les cas de myocardite. En tout, 4 cas ont été publiés actuellement. Les cas sont apparus plus de 2 ans après l'initiation de la quétiapine variant de 4 mois à 4 ans après l'exposition initiale. L'apparition des symptômes congestifs est habituellement précédée d'un syndrome grippal.

La gestion de la cardiotoxicité avec les médicaments psychotropes n'est pas facile puisqu'un retrait du médicament entraîne souvent une altération de l'état mental du patient. Par contre, lors de l'apparition de dyspnée et d'insuffisance cardiaque chez un patient il faut penser à la possibilité que la quétiapine puisse être en cause. Lors de cardiotoxicité avec la quétiapine, la clozapine est contre-indiquée.

Approuvé par l'Exécutif du CMDP le 11 décembre 2013