

DES NOUVELLES DU COMITÉ DE PHARMACOLOGIE...

La première réunion du Comité de pharmacologie de l'année **2013-2014** a eu lieu le 5 février 2014.

Colesevelam (Lodalis®)

Lors de la dernière réunion, le comité a évalué une nouvelle option dans le traitement de la dyslipidémie : le colesevelam. Voici les grandes lignes de cette molécule :

Classe pharmacologique :

Le colesevelam est un séquestrant biliaire au même titre que la cholestyramine ou le colestipol. Les séquestrants biliaires agissent en se liant aux sels biliaires au niveau du tube digestif et empêchent leur réabsorption. Cette élimination des sels biliaires entraîne une augmentation de la production. Comme le cholestérol est nécessaire à la fabrication des sels biliaires, le colesevelam produit donc une diminution des concentrations de cholestérol endogène.

Le colesevelam est une résine donc la structure a été modifiée pour obtenir un lien plus fort avec les sels biliaires. Ceci augmente la puissance de l'effet et permet de diminuer les doses à administrer. Ultimement, l'utilisation des doses plus faibles permet une meilleure tolérance digestive comparativement aux autres résines (voir effets secondaires)

Pharmacocinétique :

Le colesevelam est une molécule polymérique dont l'absorption est non significative. Le colesevelam est donc éliminé principalement dans les fécès.

Posologie :

Le colesevelam peut être administré 1 à 2 fois par jour. L'administration aux repas augmente son efficacité puisqu'elle coïncide avec le moment où la sécrétion de sels biliaires est la plus élevée.

Impact sur les divers marqueurs de réponse:

Une méta-analyse sur l'effet du colesevelam a été publiée. Elle évalue un total de 1038 patients dans 8 études différentes (J Cardiovasc Pharmacol 2012;59:198-20). Les résultats démontrent que le colesevelam est associé avec une diminution significative de A1c, de la glycémie à jeun et du LDL. De plus, son utilisation est associée à une augmentation des triglycérides statistiquement significative. Les résines peuvent entraîner une augmentation des triglycérides. Le colesévélam ne fait pas exception avec une augmentation de 0.01 à 0.5 mmol/L.

Diabète :

Le mécanisme responsable de l'impact glycémique du colesevelam n'est pas encore élucidé. Le colesevelam pourrait réduire la gluconéogenèse, augmenter la sécrétion d'insuline ou agir via une

augmentation de la sécrétion du « glucagon-like peptide 1 ». Il demeure néanmoins que le colesevelam permet une diminution de l'A1c.

Autres indications :

Prurit :

Le colesevelam a aussi été évalué dans le traitement du prurit cholestatique (Hepatology 2010;52(4):1334-40). Dans cette étude à double insu, le colesevelam n'a pas été démontré de différence par rapport au placebo en terme de prurit et de qualité de vie.

Effets secondaires

Habituellement, la tolérabilité des résines est problématique et entraîne souvent des problèmes de fidélité au traitement. Toutefois, le colesevelam est beaucoup mieux toléré dans les études à court et moyen terme avec un taux d'adhésion à 90%.

Tout comme les autres résines, ce sont les effets secondaires digestifs qui sont les plus problématiques. Les effets secondaires rencontrés le plus fréquemment étaient : la constipation, les ballonnements, la flatulence et de la dyspepsie.

Précautions et contre-indications :

On doit utiliser avec précaution le colesevelam chez les patients avec des concentrations élevées des triglycérides. Le colesevelam est contre-indiqué chez les patients ayant une histoire de pancréatite secondaire à de l'hypertriglycéridémie ou chez les patients avec des concentrations supérieures à 4,5 mmol/L. On devrait l'utiliser avec prudence chez les patients présentant des concentrations entre 2,2 et 4,5 mmol/L.

En raison de la taille des comprimés, les patients souffrant de dysphagie ou à risque d'aspiration ne devraient pas recevoir de colesevelam. Bien qu'aucune étude ne suggère de risque tératogène secondaire au colesevelam, son utilisation n'est pas recommandée pendant la grossesse ou l'allaitement à cause du risque potentiel de déplétion en vitamines liposolubles.

Les patients avec des problèmes de constipation devraient utiliser le coleseveam avec précaution en raison de l'augmentation du risque de fécalome.

Interactions :

Tout comme les autres résines, le colesevelam peut limiter de façon importante l'absorption de certains médicaments. Le tableau qui suit présente les interactions rapportées avec le colesevelam :

Médicament	Effets	Conséquence
Fibrate	↑ TG de 6%	Risque de pancréatite, aucun cas rapporté. Surveiller les TG.
Lévothyroxine	Diminue l'absorption	Élévation de la TSH. Administrer 4h avant.
Vérapamil	↓ absorption de 31%	Surveiller l'effet du médicament
Phénytoin	↓ absorption et la 'dilatantémie'	Séparer les Rx, surveiller les concentrations sanguines
Contraceptif oral	↓ absorption	Risque d'inefficacité, séparer l'administration
Ézétimibe	↓ absorption	↓ effet, séparer de 4h l'administration
Warfarine	↓ INR	Surveiller l'INR

Conclusion:

Le colesevelam demeure un choix de deuxième ligne dans le traitement de l'hypercholestérolémie. Il pourrait être considéré chez les patients dont les cibles thérapeutiques n'ont pas été atteintes malgré l'utilisation de doses maximales de statine ou en présence d'intolérance. D'ailleurs, le colesevelam est un médicament d'exception à la régie et son remboursement n'est autorisé que dans les cas d'intolérance aux statines.

Contrôle glycémique aux soins intensifs

Un groupe d'étudiants au doctorat en pharmacie est venu évaluer le contrôle glycémique aux soins intensifs. La prise en charge des mesures de glycémies aux soins intensifs chirurgicaux de l'Institut de cardiologie de Montréal (ICM) était considérée non optimale par plusieurs cliniciens. Dans la littérature, les hypoglycémies et hyperglycémies chez cette population de patients ont été reliées à une augmentation de la mortalité et morbidité. Depuis la dernière mise à jour du protocole d'insulinothérapie intraveineuse de l'unité de soins intensifs chirurgicaux à l'ICM en 1999, plusieurs études ont été publiées au sujet des cibles glycémiques recommandées chez cette population de patients. Sur une période de quatre semaines, les données pertinentes de 77 patients admis aux soins intensifs chirurgicaux ont été évaluées. Suite à l'analyse des données, les résultats obtenus ont été comparés aux cibles glycémiques issues des données probantes dans la littérature. Il ressort de cette revue que les glycémies des patients sont dans l'intervalle de 4 à 10 mmol/L chez environ 81% des patients. Seulement 0,5% des patients ont présenté une hypoglycémie entre 2,2 et 3,9 mmol/L. Il n'y a pas eu de glycémie inférieure à 2,2 mmol/L. Le contrôle glycémique aux soins intensifs chirurgicaux semble donc plutôt bon en général. Le comité note des améliorations possibles chez les patients diabétiques sous insuline pour qui une approche plus agressive permettrait sans doute d'obtenir des glycémies plus rapidement dans l'intervalle désiré.

Revue d'utilisation du Dexmedetomidine

En juin 2010, la dexmedetomidine a été évaluée au comité de pharmacologie de l'hôpital. Devant l'absence d'impact sur des points d'aboutissement majeurs dans les études cliniques telles la mortalité ou la durée de séjour aux soins intensifs ou à l'hôpital et considérant le coût élevé du médicament, l'ajout de la dexmedetomidine n'a pas été recommandé au formulaire de l'ICM. Par contre, l'utilisation de la dexmedetomidine a été approuvée dans quelques cas depuis ce temps. Or, depuis quelques mois, il semble que l'utilisation de cette molécule augmente.

Un des mandats du comité de pharmacologie est de surveiller l'utilisation des médicaments qui ne sont pas au formulaire de l'hôpital. Nous avons donc fait une revue d'utilisation des patients qui ont reçu la dexmedetomidine au cours de la dernière année. 60 patients ont reçu le médicament au cours de la dernière année. Les données sont présentées dans les tableaux ci-dessous.

Caractéristiques des patients

Nombre	60 patients
Sexe	7 femmes, 53 hommes
Unité Soins	4= 4est, 1 Ucoro, 55= SI
Âge Moyen	64.1 ans
Poids moyen	87,8 kg
Intubation	26
Histoire d'alcoolisme	21
Consultation en psychiatrie	41
Décès	2

Dosage et durée de traitement	0,45 ug/kg/h
Dose initiale moyenne	
Dose maximale moyenne	0.74 ug/kg/h
Durée moyenne perfusion	44, 4 heures
Durée séjour moyenne totale	11,5 jours
Coût moyen total	465\$

Traitements concomitants	32
Benzodiazépines	
- Midazolam	9
- Lorazépam	22
- Diazepam	1
Halopéridol	44
Antipsychotiques	22
- Quétiapine	8
- Olanzapine	13
- Rispéridal	1
Antidépresseurs	5
- venlafexine	2

- clomipramine	1
- amitriptilline	1
- escitalopram	1
Opiacés - fentanyl	6

Pharmacologie :

Le Precedex® est un agoniste α_2 central, hautement sélectif, possédant des propriétés analgésiques et sédatives. Par rapport à la clonidine, le Precedex® affiche un ratio pour α_2/α_1 sept à huit fois plus élevé, ce qui tend à renforcer son effet sédatif et anxiolytique. Contrairement aux autres agents sédatifs, le Precedex® n'interfère pas avec le système GABA, mais plutôt via une hyper polarisation des neurones noradrénergiques dans le locus ceruleus. Contrairement aux autres sédatifs et analgésiques puissants, le risque de dépression respiratoire avec le Precedex est minime. À l'instar de la clonidine, le Precedex peut entraîner de l'hypotension et de la bradycardie, ce qui nécessite une attention particulière chez les patients en déplétion volumique ou en bloc cardiovasculaire important.

Doses usuelles :

Bien que le Précedex® puisse être utilisé comme agent d'induction lors de l'anesthésie, sa principale utilisation demeure pour la sédation des patients intubés et ventilés mécaniquement. Une dose de charge de 1 mcg/Kg IV en 10 minutes suivie d'une perfusion continue variant de 0.2 à 0.7 mcg/Kg/h pour une durée de 24 heures à 5 jours.

Lorsque l'on regarde les données cliniques, on remarque que le Precedex semble associé avec une plus courte période de delirium que les agents comparateurs (propofol, midazolam, lorazepam). De plus, la durée d'intubation tend à être généralement plus courte avec le Precedex. Toutefois, la période de temps passée aux soins intensifs et la mortalité à moyen terme est semblable. L'utilisation du Precedex ne semble pas associée à une réduction des complications reliées à une sédation prolongée. De plus, l'incidence de bradycardie importante peut représenter un frein à son utilisation.

Les patients nécessitant une ventilation mécanique ont fréquemment besoin de sédation et d'analgésie en perfusion continue. Une sédation inadéquate aux soins intensifs peut se traduire par un inconfort des patients, une durée de séjour prolongée et une augmentation des cas de pneumonies nosocomiales associées au respirateur. La molécule sédatrice idéale devrait être dotée d'un début d'action très rapide et d'une durée brève, d'une absence de réaction de sevrage et ne pas s'accumuler en insuffisance rénale ou hépatique. Enfin, une titration facile et l'absence de compromis hémodynamique est également souhaitable.

Le propofol et les benzodiazépines comptent parmi les agents les plus utilisés pour cette indication. Toutefois, le premier ne produit pas toujours l'effet analgésique escompté et peut entraîner de l'hypotension importante et de la dépression respiratoire, un problème également possible avec les benzodiazépines. Enfin, ces dernières peuvent s'accumuler en insuffisance rénale et hépatique, ce qui peut se traduire par une sédation prolongée non désirée.

Analyse des données de l'ICM en regard des données actuelles disponibles dans la littérature.

Un total de 29 études utilisant le Precedex pour moins de 24 heures et 37 autres pour plus de 24 heures (ad 5 jours) ont comparé cet agent aux mesures pharmacologiques standards, à savoir les opiacés, benzodiazépines et le propofol. Les principales données de ces études recommandent d'utiliser des doses de départ d'environ 0.6 mcg/kg/h et de ne pas dépasser 1.5 mcg/kg/h. Fait à noter, les doses moyennes utilisées dans ces études étaient d'environ 1 mcg/kg/h et l'administration d'un bolus de 1 mcg/kg n'est plus recommandée d'emblée. Ces doses sont comparables même légèrement supérieures à celles utilisées à l'ICM. Pour ce qui est de la durée d'administration du Precedex à l'ICM elle se situe à l'intérieur des recommandations pour la majorité des patients. Généralement, les patients sous Precedex tendent à s'éveiller plus facilement et être moins longtemps dépendants de la ventilation assistée que ceux utilisant des opiacés ou des BZD, mais peuvent être un peu plus agités.

Bien qu'il n'existe pas de recommandations officielles sur la transition entre le Precedex et les autres agents pharmacologiques lors d'une sédation prolongée, quelques généralités peuvent être constatées

- lorsque l'on veut utiliser le Precedex chez un patient déjà sous BZD et opiacés, le débit initial devrait être de 0.6-0.7 mcg/Kg/h. Le patient devrait être stable pour un minimum de deux heures à cette dose **avant** de réduire de moitié les autres agents utilisés pour traiter le délirium et de cesser complètement quelques heures plus tard. Si ce dernier est trop endormi, les autres agents peuvent être cessés abruptement (généralement après deux heures de chevauchement).
- Si le patient est inconfortable à une dose de 0.6-.7mcg/Kg/h de Precedex depuis deux heures, une augmentation de 0.2 mcg/Kg/h q 2 heures **avec** un bolus des autres agents utilisés peut être recommandée (ex : midazolam 1-2 mg).
- Les bolus de Precedex ne semblent pas apporter de bénéfices supplémentaires lorsqu'une dose initiale de 0.7 mcg/Kg/h est utilisée. En outre, aucun avantage clinique ne semble associé à des doses supérieures à 1.5 mcg/Kg/h, mais produiraient plus de bradycardie et d'hypotension. Environ 5% des patients sous Precedex nécessiteront un arrêt de la thérapie en raison de bradycardie
- Le Precedex peut être cessé abruptement chez la majorité des patients sans effets indésirables ou délirium rebond, mais un sevrage sur 24 heures peut être recommandé chez les patients avec éveil plus difficile.
- Le Precedex devrait être utilisé uniquement chez les patients pour qui l'on préconise des périodes d'éveil quotidien pour évaluer le degré de délirium.
- Le Precedex peut être utilisé sécuritairement après l'extubation du patient.

Bien que le Precedex semble attrayant dans les cas de sevrage à l'alcool, un faible nombre de ces patients (moins de cent) ont été randomisés dans des études cliniques. La clé du traitement de ces patients repose sur l'administration rapide et agressive de BZD. Les symptômes de sevrage à l'alcool atteignent leur pic après 48 heures d'abstinence et nécessitent des doses élevées et régulières de BZD (ex : lorazepam 2-4 mg à l'heure les 24-48 premières heures) pour réduire le sevrage et le risque de convulsions. Dans ce contexte, le Precedex peut être ajouté comme médication adjuvante aux BZD aux mêmes schémas posologiques que pour la sédation afin de réduire un peu l'exposition aux BZD. Tous les patients pour lesquels on suspecte un sevrage alcoolique devraient être évalués par la médecine psychosomatique afin d'établir un calendrier de doses de BZD et de neuroleptiques au besoin, de même que l'ajout de suppléments vitaminiques pour éviter les encéphalopathies. Compte tenu du nombre restreint de patients en sevrage alcoolique inclus dans les études cliniques, le Precedex ne devrait pas être l'alternative de premier choix chez ce type de clientèle, mais pourrait être utilisé pour accélérer le processus d'extubation.

Utilisation de la dexmedetomidine à l'ICM

Environ 5 patients par mois ont reçu la dexmedetomidine au cours de la dernière année. Le nombre par mois était constant. Par contre, au cours des 3 derniers mois, il y a eu une dizaine de patients par mois. Plusieurs facteurs peuvent expliquer une recrudescence de ces cas, tels que l'arrivée d'intensivistes plus familiers avec cette molécule, une clientèle plus lourde, etc. Vingt-et-un patients présentaient une histoire d'alcoolisme. Chez ces derniers, il est intéressant de noter que les doses de BZD prescrites semblaient un peu faibles au départ, ce qui a amené une cessation rapide du Precedex en raison d'échec thérapeutique. Des patients qui ont reçu le médicament, 26 étaient intubés. Pour les autres, le dexmedetomidine était utilisé pour l'agitation. Les doses utilisées et la durée d'administration respectaient les recommandations disponibles dans la littérature; la dose moyenne utilisée était de 0.75 mcg/kg/h pour environ 45 heures. Cinq patients ont été traités pour plus de 5 jours, mais aucun n'a dépassé la dose max de 1.5 mcg/kg/h.

Recommandations quant à l'utilisation de la dexmedetomidine à l'ICM

Au cours des prochains mois, un sous-comité des soins intensifs, formé d'infirmières, intensivistes, pharmaciens et psychiatres sera chargé d'élaborer des lignes directrices sur la prise en charge des patients souffrant de delirium et d'agitation aux soins intensifs. Ce protocole inclura également la gestion de la sédation. D'ici à ce que ce comité fasse ses recommandations, différentes suggestions peuvent être présentées quant à l'utilisation du Precedex à l'ICM

1. Le Precedex devrait être envisagé pour la sédation des patients pour qui l'on préconise des périodes d'éveils quotidiennement ou chez qui une extubation est difficilement envisageable malgré les autres agents utilisés pour l'agitation ou le delirium.
2. Lors du passage des agents standards vers le Precedex., il est recommandé de poursuivre ces agents un minimum de deux heures avant de débiter le sevrage (50% de réduction de dose après deux heures, si patient pas trop endormi).
3. Les bolus de 1 mcg/kg ne sont plus recommandés de façon routinière et les doses de départ devraient se situer à 0.6-0.7 mcg/kg/h. Une augmentation de 0.1-0.2 mcg/kg q2h peut être envisagée jusqu'à un maximum de 1.5 mcg/kg/h si le patient demeure agité. En outre, des bolus supplémentaires des autres agents en sevrage (ex : midazolam, propofol) peuvent également être administrés.
4. Dans les cas de sevrage alcoolique, le Precedex devrait être seulement utilisé lorsque des BZD à doses efficaces sont également administrés chez le patient. Une consultation en médecine psychosomatique devrait être faite afin d'évaluer les doses de BZD requises et la nécessité d'ajouter des neuroleptiques si nécessaire.

Approuvé par l'Exécutif du CMDP le 9 avril 2014