

## L'Inspra dans le traitement de l'insuffisance cardiaque bientôt un incontournable

Émilie Dufort Rouleau et Thomas Joly-Mischlich



**Vous voulez prescrire l'éplérénone? Lisez ce qui suit!**

Au Canada, l'insuffisance cardiaque touche 350 000 personnes tandis que son exacerbation entraîne près de 45 000 hospitalisations par année<sup>1</sup>. Au cours des dernières années, de nombreuses études ont permis l'élaboration de lignes directrices fondées sur les preuves permettant d'améliorer le pronostic des patients (*tableau I*)<sup>2</sup>. L'étude RALES a été déterminante pour établir la place de la spironolactone, un antagoniste de l'aldostérone, dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Elle a, en effet, montré une diminution de 30 % de la mortalité toutes causes confondues chez les patients atteints d'insuffisance de classe fonctionnelle NYHA III (ayant été en classe IV dans les six mois précédents) et NYHA IV<sup>3</sup>. Malgré des doses plus faibles que celles qui sont utilisées pour obtenir un effet diurétique, la gynécomastie, le risque d'hyperkaliémie et de déshydratation/azotémie prérenale ont limité l'usage de la spironolactone dans une grande proportion chez la population atteinte d'insuffisance cardiaque.

Depuis février 2009, un nouvel antagoniste de l'aldostérone est en vente au Canada : l'éplérénone (Inspra). Cette molécule, qui a une affinité plus grande pour les récepteurs minéralocorticoïdes de l'aldostérone et moindre pour les récepteurs androgéniques, les progestatifs et les glucocorticoïdes, a été mise au point dans

M<sup>me</sup> Émilie Dufort Rouleau et M. Thomas Joly-Mischlich, résidents en pharmacie, sont candidats à la maîtrise en pratique pharmaceutique de l'Université de Montréal.

**Tableau I**

**Pharmacothérapie associée à l'insuffisance cardiaque<sup>2</sup>**

<b>Classe NYHA I</b>	IECA (ARA en cas d'intolérance) + Bêtabloquants
<b>Classe NYHA II</b>	IECA (ARA en cas d'intolérance) + Bêtabloquants + Digoxine
<b>Classe NYHA III</b>	IECA* (ARA en cas d'intolérance) + Bêtabloquants + Digoxine + Spironolactone <sup>†</sup>
<b>Classe NYHA IV</b>	IECA (ARA en cas d'intolérance) + Bêtabloquants + Digoxine + Spironolactone

Ajout d'un diurétique en cas de signes et symptômes de congestion  
\*Combinaison IECA + ARA possible. † Si le patient a été en classe IV au cours des six derniers mois

le but d'offrir un traitement mieux toléré que la spironolactone. Les études EPHESUS et EMPHASIS-HF (*tableau II*) ont permis d'en établir l'efficacité ainsi que les doses à administrer et les paramètres à surveiller<sup>4,5</sup>.

Il est à noter que l'étude EMPHASIS-HF venant tout juste d'être publiée (janvier 2011)<sup>5</sup>, les dernières lignes directrices n'en tiennent pas compte. Les indications officielles, les doses et la place de l'éplérénone dans la pharmacothérapie de l'insuffisance cardiaque seront sans doute appelées à changer dans les prochains mois.

Enfin, il serait intéressant qu'une étude compare l'éplérénone à la spironolactone chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque.



**Quelques outils pour vous aider à prescrire**

L'éplérénone est un antagoniste compétitif de l'aldostérone. En se liant aux récepteurs, elle bloque les effets minéralocorticoïdes de cette hormone, notamment au niveau cardiaque où il existe une corrélation directe

## Tableau II

### Études clés sur l'éplérénone<sup>4,5</sup>

Nom de l'étude	Année de publication	Population étudiée	Nombre de patients	Médicaments utilisés	Résultats principaux
EPHESUS	2003	Patients ayant subi un infarctus du myocarde et dont la FEVG* ≤ 40 % et patients atteints d'insuffisance cardiaque ou de diabète	6642	Éplérénone + traitement habituel contre placebo + traitement habituel	⊗ Diminution du taux de mortalité et d'hospitalisation d'origine cardiovasculaire ⊗ Réduction de la mortalité toutes causes confondues
EMPHASIS-HF	2011	Patients ayant une insuffisance cardiaque de classe NYHA II et une FEVG ≤ 35 %	2737	Éplérénone + traitement habituel contre placebo + traitement habituel	⊗ Diminution du taux de mortalité d'origine cardiovasculaire ⊗ Diminution du taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque décompensée

\* FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche

entre les concentrations plasmatiques d'aldostérone et la masse du cœur. C'est l'inhibition des mécanismes prolifératifs et de la fibrose tant dans le cœur que dans les vaisseaux artériels qui est visée<sup>3</sup>.

À ce jour, l'éplérénone n'a qu'une seule indication officielle au Canada, soit celle d'adjuvant au traitement classique de l'insuffisance cardiaque dans le but de réduire le risque de mortalité après un infarctus du myocarde chez les patients dont l'état clinique est stable et qui présentent des signes d'insuffisance cardiaque et de dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche (fraction d'éjection ≤ 40 %)<sup>6</sup>. Elle possède toutefois une indication dans le traitement de l'hypertension artérielle aux États-Unis.

La dose de départ est de 25 mg d'éplérénone, 1 f.p.j., à commencer de trois à quatorze jours après un infarctus du myocarde. Dans les quatre semaines suivantes, la dose doit être augmentée à 50 mg, 1 f.p.j., puis ajustée selon la kaliémie<sup>4-6</sup>.



#### Les pièges à éviter...

##### ⊗ Ne pas mesurer la kaliémie avant d'entreprendre un traitement par l'éplérénone

Lorsque la kaliémie dépasse 5 mmol/l, ce médicament est contre-indiqué. Par ailleurs, il est nécessaire d'ajuster les doses en cours de traitement en fonction des valeurs de kaliémie (tableau III)<sup>6</sup>.

##### ⊗ Ne pas mesurer la clairance de la créatinine et la créatininémie

L'éplérénone est aussi contre-indiquée chez les patients dont la clairance de la créatinine est égale ou inférieure à 50 ml/min (ou dont la créatininémie > 221 μmol/l), puisque le risque d'hyperkaliémie est augmenté.

##### ⊗ Prescrire l'éplérénone aux personnes atteintes d'insuffisance hépatique grave

Il n'est pas recommandé d'utiliser l'éplérénone chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh), car aucune évaluation n'a été effectuée dans ce groupe de patients. Cependant, aucun ajustement n'est nécessaire chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale légère ou d'insuffisance hépatique allant de légère à modérée (classe B de la classification de Child-Pugh)<sup>6</sup>.



#### Je fais une réaction : est-ce que ce sont mes pilules ?

De façon générale, l'éplérénone est bien tolérée par la plupart des patients. L'hyperkaliémie constitue le principal risque associé à la prise de ce médicament.

Selon l'étude EPHESUS, un dysfonctionnement rénal ou une protéinurie chez un patient diabétique constituent aussi des facteurs de risque<sup>4</sup>. Si elle n'est pas diagnostiquée à temps, l'hyperkaliémie peut cau-

**Tableau III****Ajustement de la dose d'éplérénone en fonction de la kaliémie<sup>6</sup>**

Kaliémie (mmol/l)	Mesure à prendre	Ajustement posologique
< 5,0	Augmenter	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 25 mg/2 j → 25 mg/j</li> <li>● 25 mg/j → 50 mg/j</li> </ul>
5,0 – 5,4	Maintenir	● Aucun ajustement
5,5 – 5,9	Diminuer	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 50 mg/j → 25 mg/j</li> <li>● 25 mg/j → 25 mg/2 j</li> <li>● 25 mg/2 j ou interruption du traitement</li> </ul>
6,0	Interrompre	

ser une arythmie mortelle, d'où l'importance de mesurer le taux de potassium périodiquement. Au cours de l'étude EPHEBUS, l'effet indésirable le plus fréquent a été les céphalées. Les sujets ont aussi subi des étourdissements, de l'hypotension orthostatique, une élévation du taux d'azote uréique et de créatinine ainsi qu'une hypothyroïdie. Enfin, contrairement à la spiro-lactone, l'éplérénone n'a pas entraîné des effets statistiquement significatifs sur les hormones sexuelles (gynécomastie, impuissance, irrégularité menstruelle) plus fréquents que dans le groupe témoin<sup>4</sup>.

**Ya-t-il une interaction avec mes autres médicaments ?**

L'éplérénone est susceptible de causer plusieurs interactions médicamenteuses du fait qu'elle est métabolisée par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450.

Les interactions médicamenteuses de l'éplérénone sont énumérées dans le *tableau IV*. Aucune interaction cliniquement significative n'a été signalée avec la warfarine. Il est important de noter que l'éplérénone n'agit ni comme inducteur, ni comme inhibiteur d'aucune isoenzyme<sup>6</sup>.

Étant donné que l'éplérénone peut provoquer une hyperkaliémie, il est contre-indiqué de l'utiliser en concomitance avec les suppléments de potassium ou les diurétiques d'épargne potassique. Un suivi étroit de la kaliémie est aussi recommandé lorsque l'éplérénone est associée à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, à des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou encore à des succédanés

**Tableau IV****Interactions de l'éplérénone avec d'autres médicaments<sup>6</sup>**

**Emploi contre-indiqué avec les inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 qui augmentent de façon significative la concentration sanguine de l'éplérénone**

- Clarithromycine
- Kétoconazole
- Itraconazole
- Ritonavir

**Dose maximale de 25 mg/j recommandée avec les inhibiteurs faibles ou modérés de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450**

- Érythromycine
- Fluconazole
- Amiodarone
- Vérapamil
- Diltiazem

**Emploi contre-indiqué avec les inducteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 puisqu'ils diminuent l'efficacité de l'éplérénone**

- Phénytoïne
- Carbamazépine
- Phénobarbital
- Rifampine
- Millepertuis

de sel (qui contiennent souvent une grande quantité de potassium). Malgré l'absence de données probantes, l'association éplérénone et anti-inflammatoire non stéroïdien doit être utilisée avec précaution, car elle risque d'augmenter la kaliémie, particulièrement chez les patients dont la fonction rénale est altérée.

Enfin, même si aucune étude n'a été effectuée sur le sujet, il est recommandé de mesurer les taux sériques de lithium lorsqu'il est prescrit en même temps que l'éplérénone, cette dernière molécule pouvant modifier l'équilibre sodique et par conséquent accroître l'excrétion du lithium<sup>6</sup>.

**Et le prix ? Est-ce sur la liste ou pas ?**

Les comprimés de 25 mg et 50 mg coûtent 2,64 \$ l'unité. L'éplérénone se trouve sur la liste des médicaments d'exception et est donc remboursée par la RAMQ en cas d'insuffisance cardiaque et de dysfonctionnement

## Thèmes de formation continue des prochains numéros

- **Mai 2011**  
**L'imagerie médicale**
- **Juin 2011**  
**La prostate**
- **Juillet 2011**  
**L'antibiothérapie**
- **Août 2011**  
**Le retard de croissance  
chez l'enfant**
- **Septembre 2011**  
**L'obésité**
- **Octobre 2011**  
**La dermatologie  
et la médecine esthétique**
- **Novembre 2011**  
**Le suivi de grossesse**
- **Décembre 2011**  
**Le nouveau-né**



### Ce que vous devez retenir...

- La place de l'éplérénone dans le traitement de l'insuffisance cardiaque est encore limitée, mais est appelée à changer.
- Son efficacité a été prouvée chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde et, récemment, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe NYHA II.
- Son profil d'innocuité en fait un choix avantageux si on le compare à celui de la spironolactone qui comporte principalement des effets sur les hormones sexuelles.
- Un suivi étroit de la kaliémie est essentiel lors d'un traitement par l'éplérénone.

systolique ventriculaire gauche (fraction d'éjection  $\leq 40\%$ ) après un infarctus aigu du myocarde lorsque son administration commence dans les jours suivant l'infarctus, en complément du traitement habituel. 📞

### Bibliographie

1. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, Hernandez P, Marciniuk D, Balter M et coll. State of the Art Compendium: Canadian Thoracic Society recommendations for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 2004; 11 (Suppl. B): 7B-59B.
2. Jessup M, Abraham W, Casey D et coll. 2009 focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults. *Circulation* 2009; 119: 1977-2016.
3. Martinez F. Aldosterone inhibition and cardiovascular protection: more important than it once appeared. *Cardiovasc Drugs Ther* 2010; 24: 345-50.
4. Pitt B, Remme W, Zannad F et coll. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348 (14): 1309-21.
5. Zannad F, McMurray J, Krum H et coll. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364 (1): 11-21.
6. Pfizer Canada. *Monographie de l'éplérénone (Inspra)*. Kirkland; février 2009.

Avant de prescrire un médicament, consultez les renseignements thérapeutiques publiés par les fabricants pour connaître la posologie, les mises en garde, les contre-indications et les critères de sélection des patients.