

Université de Montréal

**Pharmacocinétique de population du candesartan chez des
patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique**

par Imad Kassem

Faculté de pharmacie

Mémoire présenté
en vue de l'obtention du grade de maîtrise
en Sciences pharmaceutiques
option Pharmacologie

Juin, 2019

© Imad Kassem, 2019

Résumé

Contexte: L'insuffisance cardiaque (IC) est un syndrome clinique complexe regroupant un large spectre de mécanismes pathologiques qui peuvent altérer le fonctionnement de multiples organes, affectant ainsi la pharmacocinétique (PK) des médicaments. La modélisation pharmacocinétique de population (Pop-PK) consiste à appliquer des modèles non linéaires à effets mixtes dans le but de décrire l'exposition au traitement et quantifier la variabilité au niveau des paramètres PK.

Objectif: Ce travail vise à évaluer par approche populationnelle la PK du candesartan en IC et à déterminer les covariables décrivant d'une façon statistiquement et cliniquement significative la variabilité au niveau de la clairance.

Méthodes: Les données d'une étude pharmacogénomique ouverte, multicentrique et prospective ont été récupérées pour amorcer notre analyse. Le processus de modélisation et les simulations nécessaires sont réalisés à l'aide du logiciel NONMEM (*Nonlinear Mixed Effects Modeling*). Les covariables préliminaires ont été sélectionnées par des tests statistiques tels que la régression linéaire et l'ANOVA. Enfin, l'élaboration du modèle final est effectuée en utilisant le processus de sélection séquentielle « forward/backward ».

Résultats: Un total de 281 patients caucasiens ont été inclus pour développer le modèle Pop-PK. Les données du candesartan ont été caractérisées par un modèle à un compartiment avec absorption de premier ordre et temps de latence. Le poids, l'âge, la fraction N-terminale du pro-peptide natriurétique de type b (NT_proBNP), le débit de filtration glomérulaire (DFG), le diabète, l'utilisation du furosémide et le sexe étaient les covariables sélectionnées préliminairement pour la clairance apparente (CL/F).

Le modèle final développé pour la clairance apparente est représenté par l'équation suivante :

$$CL/F \text{ (L/h)} = 8.63 * (\text{Poids}/82.45)^{0.963} * (\text{DFG}/74)^{0.56} * (0.682)^{\text{Diabète}} * \text{EXP}^{0.138}$$

Les simulations ont révélé qu'une diminution importante de la clairance orale (diminution de plus que 25 %) est obtenue en combinant les facteurs significatifs retenus dans le modèle final (patients ayant un faible poids corporel avec une insuffisance rénale modérée à sévère et

patients diabétiques avec une insuffisance rénale faible à modérée). Nous avons constaté que les patients ayant ces combinaisons dans notre base de données présentaient des concentrations comparables à celles des autres patients malgré qu'ils aient toléré de plus faibles doses pendant la titration.

Conclusion: La modélisation PK de population a servi comme une approche efficace pour caractériser la PK du candesartan en IC et pour identifier une sous-population à risque d'une exposition élevée.

Le poids, le DFG et le diabète sont des prédicteurs indépendants de la clairance du candesartan en IC. Considérant ces facteurs, une approche plus individualisée de l'administration du candesartan est nécessaire chez les patients atteints d'IC.

Mots-clés : Insuffisance cardiaque, candesartan, modélisation pharmacocinétique de population, pharmacocinétique, Pop-PK

Abstract

Context: Heart failure (HF) is a clinical condition that causes pathological changes all over the body affecting hence the pharmacokinetic of drugs.

Population pharmacokinetic modeling (Pop-PK) consists in applying non-linear mixed-effects models to characterize treatment exposure and quantify PK parameters variability.

Objective: The aim of this study was to investigate the pharmacokinetic (PK) of candesartan in HF patients while examining statistically and clinically significant covariates on estimated clearance using population pharmacokinetics (Pop-PK) modeling approach.

Methods: Data from a prospective, multicenter, open label, pharmacogenomic study were available for this analysis. Modeling and simulations were conducted using Nonlinear Mixed-Effect Modeling software NONMEM. Preliminary selection of covariates was accomplished with statistical tests (linear regression and ANOVA). Final model development was performed using forward/backward selection approach on the preliminarily selected covariates.

Results: A total of 281 Caucasian patients were included to develop the Pop-PK model. Candesartan data were characterized by a 1 compartment model with first order absorption and lag time. Weight, age, N-terminal pro b-type natriuretic peptide (NT_proBNP), estimated glomerular filtration rate (eGFR), diabetes, use of furosemide and sex were the preliminarily selected covariates for apparent clearance (CL/F).

The final model developed for apparent clearance is represented by the following equation:

$$CL/F \text{ (L/h)} = 8.63 * (\text{Weight}/82.45)^{0.963} * (\text{eGFR}/74)^{0.56} * (0.682)^{\text{Diabetes}} * \text{EXP}^{0.138}$$

Simulations revealed that an important decrease in oral clearance (decrease of more than 25%) is obtained with the combination of the significant factors retained in the final model (patients having low weight with moderately to severely impaired renal function and diabetic with mildly to moderately impaired renal function). Patients having these combinations in our database were found to achieve comparable concentrations to the rest of patients despite tolerating only lower doses.

Conclusion: Population pharmacokinetic modeling provided an effective approach to characterize the PK of candesartan in HF and to identify a subpopulation at potential risk of high exposure.

Weight, eGFR and diabetes are independent predictors of candesartan clearance in patients with HF. Considering these factors, a more individualized approach of candesartan dosing is needed in HF patients.

Keywords: Heart failure, candesartan, population pharmacokinetic modeling, pharmacokinetic, Pop-PK

Table des matières

Résumé.....	i
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	viii
Liste des figures.....	ix
Liste des abréviations.....	x
Remerciements.....	xiv
Introduction.....	1
Chapitre 1 : Insuffisance cardiaque (IC).....	3
1.1. Physiopathologie.....	3
1.1.1. Remodelage cardiaque.....	4
1.1.2. Système rénine-angiotensine-aldostérone.....	5
1.1.3. Système sympathique (ou adrénergique).....	7
1.1.4. Peptides natriurétiques.....	8
1.2. Étiologies.....	9
1.3. Épidémiologie.....	12
1.4. Classification.....	12
1.4.1. Selon la fraction d'éjection (FE).....	12
1.4.1.1. IC à FE réduite.....	13
1.4.1.2. IC à FE préservée.....	13
1.4.1.3. IC à FE intermédiaire.....	14
1.4.2. Selon la sévérité.....	15
1.4.2.1. NYHA.....	15
1.4.2.2. ACC / AHA.....	16
1.5. Diagnostic de l'IC.....	17
1.6. Traitement.....	21
1.6.1. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECAi).....	21
1.6.2. Bloqueurs de récepteur de l'angiotensine II (ARBs).....	21
1.6.3. Digoxine.....	22

1.6.4. Bêta-bloquants	22
1.6.5. Diurétiques	23
1.6.6. Antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes	23
1.6.7. Inhibiteur de la néprilsyne/antagoniste de l'angiotensine II (ARNi)	24
1.6.8. L'hydralazine et l'isosorbide dinitrate	24
Chapitre 2 : Bloqueurs de récepteur de l'angiotensine II	26
2.1. Pharmacologie.....	26
2.2. Effets indésirables	27
2.3. Essais cliniques en IC	29
2.4. Candesartan.....	30
2.4.1. Pharmacocinétiques (PK).....	30
2.4.1.1. Etudes PK du candesartan.....	31
2.4.2. Etudes cliniques en IC	36
Chapitre 3 : Modélisation pharmacocinétique de population des médicaments	41
3.1. Contexte général	41
3.2. Analyse exploratoire des données.....	43
3.3. Modèle structural	46
3.4. Modèle statistique	48
3.4.1. Variabilité interindividuelle (IIV).....	48
3.4.2. Variabilité inter-occasionnelle (IOV)	50
3.4.3. Variabilité résiduelle (ϵ_{ij})	50
3.5. Modèles de covariables.....	50
3.6. Validation du modèle.....	52
3.6.1. Validation externe.....	53
3.6.2. Validation interne.....	53
3.6.2.1. Graphiques diagnostiques	53
3.6.2.2. Erreur relative standard (ERS).....	54
3.6.2.3. Inspection prédictive visuelle	55
3.6.2.4. Bootstrap	56
3.7. Logiciel de modélisation.....	57

Chapitre 4: Population Pharmacokinetics of Candesartan in Patients with Chronic Heart Failure	58
Chapitre 5: Discussion	89
5.1. PK du candesartan en IC	89
5.2. Modèle final et simulation	91
5.3. Covariables	92
5.4. Perspectives.....	95
Conclusion	98
Bibliographie.....	99

Liste des tableaux

Tableau I.	Facteurs de risque de l'IC (6)	11
Tableau II.	Classes NYHA (45)	16
Tableau III.	Stades d'IC en se basant sur la classification d'ACC / AHA (45).....	17
Tableau IV.	Symptômes et signes d'IC (5).....	19
Tableau V.	Comparaison des caractéristiques PK du candesartan et du valsartan (73)	30
Tableau VI.	Influence de l'insuffisance rénale sur les paramètres PK du candesartan après l'administration de doses uniques et multiples (74)	32
Tableau VII.	Paramètres PK estimés (75)	33
Tableau VIII.	Tableau récapitulatif des différentes études PK du candesartan.....	35
Tableau IX.	Résumé des essais cliniques des ARBs et du candesartan en IC	40
Tableau X.	Statistiques récapitulatives des caractéristiques des patients	44
Tableau XI.	Formes les plus fréquentes pour les modèles d'erreurs résiduelles (85)	50
Tableau XII.	Comparaison de deux modèles	52
Tableau XIII.	Table de Khi carré.....	52
Tableau XIV.	Exemple de résultats de bootstrap.....	56
Tableau XV.	Comparaison des paramètres PK du candesartan entre des patients atteints d'IC et des volontaires sains	90

Liste des figures

Figure 1.	Mécanismes physiopathologiques de l'insuffisance cardiaque	4
Figure 2.	Aperçu schématique de l'implication du SRAA.....	6
Figure 3.	Interactions neuro-hormonales dans l'IC (21)	8
Figure 4.	Algorithme pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque en ambulatoire (6)	20
Figure 5.	Régulation du DFG par l'Ag II.....	28
Figure 6.	Diagramme du programme CHARM avec les principaux résultats (48).....	36
Figure 7.	Profil de concentrations en fonction du temps d'un seul patient après l'administration d'une dose extravasculaire	45
Figure 8.	IMC en fonction du poids des sujets (86)	45
Figure 9.	Concentration en fonction du temps en échelle semi-logarithmique.....	47
Figure 10.	Paramétrisation d'un modèle à 2 compartiments	47
Figure 11.	Matrice variance-covariance des paramètres PK.....	48
Figure 12.	Les différents types de matrices selon la présence ou l'absence de corrélation entre les paramètres.....	49
Figure 13.	Exemple de graphiques diagnostiques	54
Figure 14.	Exemple d'un graphique d'inspection prédictive visuelle (88).....	55
Figure 15.	Exemple d'histogramme de la distribution des paramètres suite à une validation par bootstrap	57
Figure 16.	Mécanismes provoquant deux types d'atteinte hépatique cardiogénique (93)	90
Figure 17.	Différentes formes de relations PK/PD (103).....	96

Liste des abréviations

IC : Insuffisance cardiaque

HF : Heart failure

PK : Pharmacocinétique

Pop-PK : Pharmacocinétique de population

Pop-PK : Population pharmacokinetic

NT_proBNP : Peptide N terminale natriuretique de type B

DFG : Débit de filtration de glomérulaire

eGFR : Estimated glomerular filtration rate

CL : Clairance

CL/F : Clairance apparente

VC : Vasoconstriction

PA : Pression artérielle

SRAA : Système rénine-angiotensine-aldostérone

SNS : Système nerveux sympathique

BNP : Peptide natriurétique de type B

ANP : Peptide natriurétique auriculaire

Ag II : Angiotensine II

Ald : Aldostérone

ECA : Enzyme de conversion de l'angiotensine

ADH : Hormone antidiurétique

AVP : Vasopressine arginine

ADM : Adrenomedulline

FE : Fraction d'éjection

FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche

VG : Ventricule gauche

IRM : Imagerie par résonance magnétique

HFrEF : Heart failure with reduced ejection fraction

HFpEF : Heart failure with preserved ejection fraction

HFmEF : Heart failure with mid-range ejection fraction

NYHA : New York heart association

ACC / AHA : American college of cardiology / American heart association

ECAi : Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

ARBs : Bloqueurs de récepteur de l'angiotensine II

CV : Cardiovasculaire

ARNi : Inhibiteur de la neprilsyne / antagoniste de l'angiotensine II

Hs-CRP : Protéine C réactive à haute sensibilité

IMC : Indice de masse corporelle

P_{TV} : Valeur typique du paramètre dans la population

N : Normale

MFO : Valeur minimale de la fonction objective

Δ MFO : Différence entre les valeurs minimales de la fonction objective

ddl : degré de liberté

IPRED : Concentrations individuelles prédites

PRED : Prédiction (concentrations prédites) du patient typique dans la population

RES : erreur résiduelle

ERS : Erreur relative standard

Vd : Volume de distribution

Ka : Constante d'absorption

RV : Variabilité résiduelle

Cl_{Cr} : Clairance de la créatinine

AUC : Area under the curve

PD : Pharmacodynamique

SNP : Single Nucleotide Polymorphism

UTR : Untranslated region

A mon grand-père (Chehade Houda)

Remerciements

J'ai pu mener ce travail à terme grâce à l'aide de personnes extraordinaires qui m'ont encadré, soutenu et accompagné pendant chaque étape de la maîtrise.

Je tiens d'abord à remercier les professeures Amélie Marsot et Christine Henri d'avoir accepté de rapporter mon manuscrit et d'examiner mon travail.

Je voudrais remercier mon directeur, le professeur Jun Li, de m'avoir accepté comme étudiant sous sa supervision, ce qui m'a permis de compléter mes études et de commencer mon cheminement en pharmacométrie. Merci pour vos conseils et pour la liberté et la flexibilité que vous m'avez donné pendant le travail.

Mes sincères remerciements à une professeure formidable, ma codirectrice Fahima Nekka. Vous étiez responsable de sortir le bien en moi en me faisant confiance, me motivant et appréciant chaque effort que j'ai fait pendant mes études ! Merci énormément pour votre incroyable talent de leadership qui nous a assuré les meilleures conditions de travail et pour le soutien moral que vous m'avez donné afin de rester combattif ! Je vous remercie pour vos précieux conseils, vos remarques et critiques constructives et vos explications mathématiques.

J'exprime mes gratitude à un codirecteur exceptionnel dans son encadrement, son professionnalisme, sa connaissance clinique et sa gentillesse : Professeur Simon de Denus. Je vous remercie extrêmement pour le temps que vous avez consacré et investi dans la réussite de mon mémoire comme si c'était le vôtre. Merci pour les longues discussions (dans votre bureau ou par téléphone) et pour vos explications et votre aide, notamment dans le domaine clinique.

Je tiens à remercier un Docteur spécial et impressionnant : Steven Sanche. Je ne sais pas vraiment quoi te dire pour exprimer mes remerciements pour tout ce que tu as fait pour moi ! Tu as été mon encadrant, mon enseignant, mon ami et mon grand frère ! Tu as donné de ton temps pour m'expliquer les statistiques, m'orienter dans mon travail, me soutenir et discuter de plusieurs sujets avec moi. Merci infiniment !

Un grand merci au plus fameux à Montréal et en France : Docteur Guillaume Bonnefois. Ta présence est toujours appréciée ! Merci de ton aide et du temps que tu as consacré (et que tu consacres toujours) pour nous aider au labo dans nos projets. Je te remercie pour tes conseils dans différents domaines !

J'adresse mes remerciements à la meilleure professeure de PK : Dalia Khachman. Je vous suis reconnaissant pour les connaissances que vous m'avez données en PK, votre support, votre soutien extraordinaire et votre disponibilité pour répondre à mes questions. Mille merci!

I would like to express my sincere gratitude to the best pharmacometrician Dr. Samer Moukssasi (who has the greatest personality as well) for the continuous support and immense knowledge.

Je tiens à remercier mes collègues et mes amis que je considère comme ma famille au Canada :

Saraaaa !! La fille Libano-Canadienne la plus généreuse et la plus proche de moi surtout qui est capable de comprendre mes blagues libanaises (pas tout le temps). Merci énormément de ton aide, tes corrections et des bons moments. Et il ne faut jamais oublier la mère de Sara ! Une femme magnifique qui m'a traité comme son fils et qui m'a fait des repas libanais full délicieux !

Florence, Allo Flooo ! La première personne à me parler dans le labo (même si je n'étais pas capable de comprendre ton accent full québécois au début). Merci pour tes explications mathématiques et ta bonne humeur contagieuse ! (Allo dzim).

Anaëlle la « fille » qui m'a dérangé au début de la maîtrise et qui a fini par être une meilleure amie ! Merci pour tous les moments inoubliables qu'on a vécu pendant ces 2 années (ping pong, tennis, manouches, les sacres, le panda, les bêtises et les prix qu'on a gagnés...).

Abdullah ! The sweetest heart ever. Thank you for being a great support and for giving me the best advises. You are my big brother !

Cassandra ma collègue à la maîtrise. On a chialé, capoté et réussi ensemble ! Merci de m'avoir envoyé des messages pour me rappeler qu'on a des cours et des meetings.

Enfin, mes plus profonds remerciements vont à mes parents qui ont sacrifié tous ce qu'ils ont pour que je puisse continuer mes études et suivre mes rêves ! Rien ne peut exprimer ma gratitude à vous !

Ma mère Layla (la personne que j'aime le plus dans le monde), mon père Khaled et mes frères Omar et Oussama. Merci d'être dans ma vie !

Introduction

L'insuffisance cardiaque (IC) est reconnue comme l'un des problèmes majeurs de santé public en touchant plus de 26 millions de personnes dans le monde entier (1). C'est un syndrome clinique complexe résultant de tout trouble cardiaque, structurel ou fonctionnel, qui altère la capacité du ventricule à se remplir ou à éjecter le sang (2). En fait, ce n'est pas uniquement une atteinte au niveau du cœur, mais c'est un cycle de dommages et d'activation neuro-hormonale qui va affecter de multiples organes ce qui peut influencer l'absorption des médicaments, leur distribution dans les tissus et leur élimination par le foie ou les reins (3, 4).

Généralement, le traitement de l'IC nécessite une combinaison de médicaments pour gérer efficacement sa progression et les symptômes associés (2, 5, 6).

Le candesartan, un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II (ARB), est largement utilisé pour traiter les patients atteints d'insuffisance cardiaque. Le processus de traitement par ce médicament consiste en une initiation par une faible dose suivie d'une titration progressive effectuée pendant plusieurs visites médicales. Cependant, certains patients ne seront pas capables de tolérer l'augmentation de la dose, développant ainsi des effets indésirables limitants (7, 8).

Notre hypothèse est que les changements pathologiques dans l'IC peuvent affecter la pharmacocinétique (PK) du candesartan et que cette intolérance peut être due à une variabilité entre les individus au niveau des paramètres pharmacocinétiques (*i.e.* clairance, volume de distribution...).

Dans notre analyse nous avons évalué par approche populationnelle la PK du candesartan en IC tout en explorant les covariables aptes à expliquer la variabilité interindividuelle de la clairance.

Donc, ce travail de mémoire se décline en cinq chapitres :

Chapitre 1 : une revue de littérature sur l'IC

Chapitre 2 : présentation de la famille des bloqueurs de récepteurs de l'angiotensine II, en particulier le candesartan

Chapitre 3 : un état de l'art sur la pharmacocinétique populationnelle

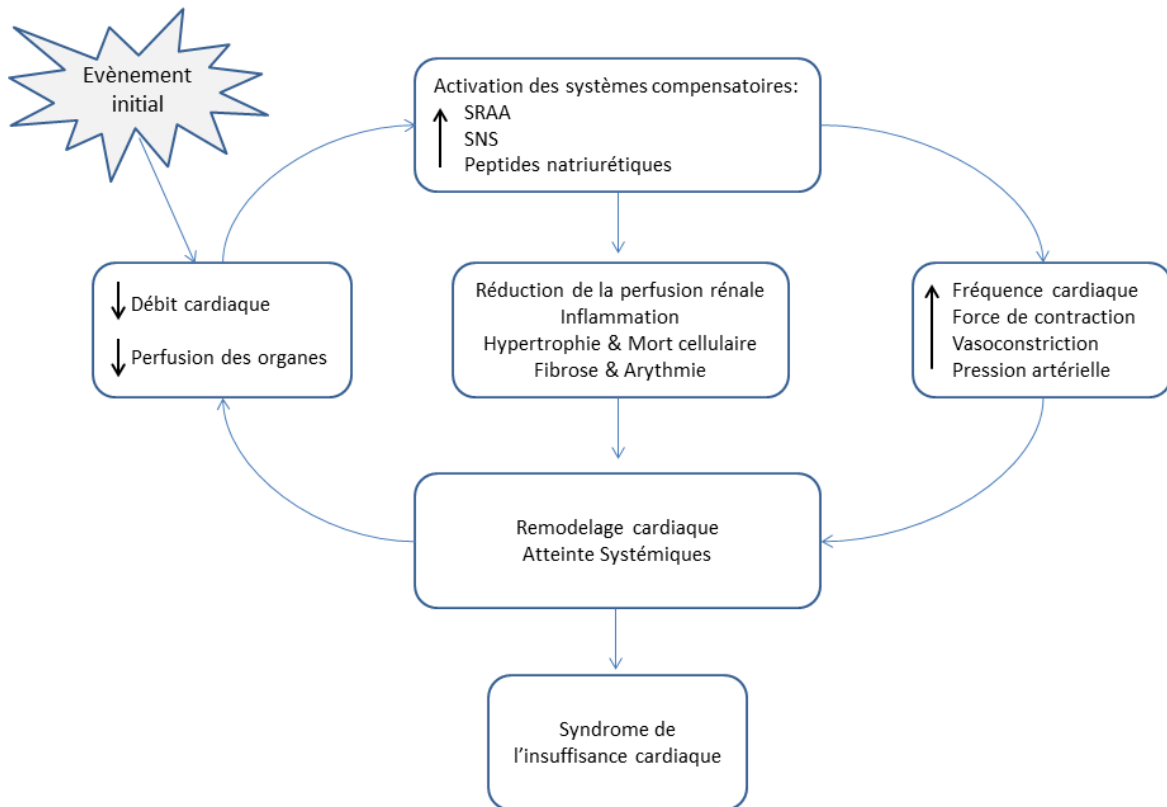
Chapitre 4 : article (en préparation) qui détaille la méthode, les résultats obtenus et nos interprétations

Chapitre 5 : discussion générale à propos de notre analyse et les perspectives

Chapitre 1 : Insuffisance cardiaque (IC)

1.1. Physiopathologie

L'insuffisance cardiaque est la résultante de plusieurs altérations anatomiques, fonctionnelles et biologiques qui interagissent ensemble d'une manière extrêmement complexe sur une longue période de temps (9). La Figure 1 fournit un cadre conceptuel général pour décrire le développement et la progression de l'insuffisance cardiaque. En effet, c'est un trouble progressif déclenché par un événement initial qui peut être brutal, graduel ou génétique et provoquant une atteinte du muscle cardiaque ou une altération de la capacité du myocarde à se contracter efficacement, diminuant par la suite le débit sanguin (9). Ainsi, des mécanismes compensatoires seront mis en jeu dans le but de maintenir un apport sanguin approprié aux organes. Ces mécanismes impliquent une activation des systèmes natriurétique et neuro-hormonale, y compris la rénine-angiotensine-aldostérone et le système sympathique. Cependant, ces réponses sont maladaptatives et, à terme, peuvent être dépassées contribuant ainsi au phénomène du remodelage ventriculaire et à l'aggravation de l'IC (10).



SRAA : Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone, SNS : Système nerveux sympathique

Figure 1. Mécanismes physiopathologiques de l'insuffisance cardiaque

1.1.1. Remodelage cardiaque

Le remodelage cardiaque consiste en une série de changements moléculaires, cellulaires et interstitiels qui se manifestent cliniquement par des altérations de taille, masse, géométrie et fonction du cœur après une surcharge du myocarde (11).

Étant donné que la réplication des myocytes cardiaques prend fin au début de la période postnatale, la division des myocytes ne serait pas possible. Ainsi, la réaction à cette surcharge s'effectue par une hypertrophie qui augmente la taille du myocarde et rassemble plus de sarcomères pour renforcer la contraction (12). Cette hypertrophie des myocytes cardiaques entraîne une réduction du rapport capillaire/myocyte en termes d'oxygène et nutriments (c.à.d. moins d'oxygène et d'apport en nutriments par myocyte), provoquant ainsi un déficit énergétique et un déséquilibre métabolique. Simultanément, les fibroblastes prolifèrent et déposent des quantités accrues de matrice extracellulaire comme le collagène. En

IC, cette fibrose favorise des arythmies, augmente la rigidité de la paroi ventriculaire et perturbe la communication entre les myocytes (12).

Collectivement, ces modifications défavorables avec la contribution des autres réponses maladaptatives (détaillées ultérieurement) constituent le remodelage pathologique (12).

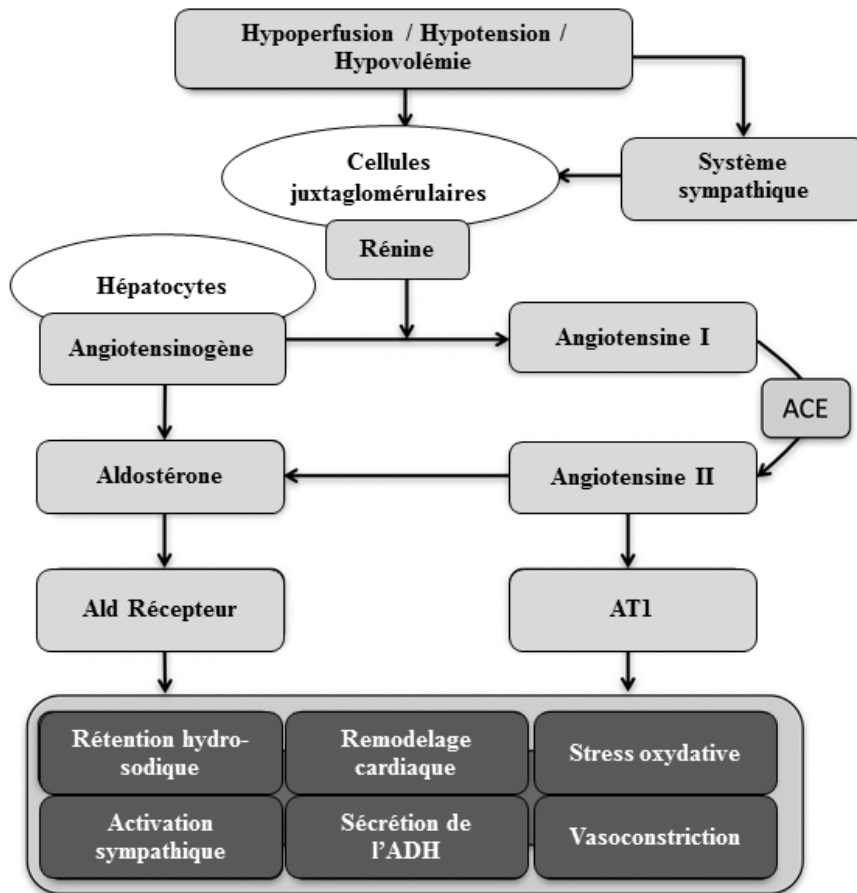
1.1.2. Système rénine-angiotensine-aldostérone

Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) joue un rôle primordial dans la physiopathologie de l'IC. Ce système, activé par une hypoperfusion rénale et une stimulation sympathique, exacerbe l'IC notamment par le biais de l'angiotensine II. Un aperçu des mécanismes pathologiques impliqués est présenté dans la Figure 2 (13). En effet, la diminution du débit cardiaque entraîne une réduction du volume sanguin, de la perfusion rénale ainsi que la pression correspondante, ce qui provoque une stimulation du système sympathique et des cellules juxtaglomérulaires rénales (14). Ces dernières réagissent en libérant la rénine responsable de la production de l'angiotensine I qui va se transformer à son tour en angiotensine II (Ag II) par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (15) et par d'autres voies ECA-indépendant (14). La fixation de l'Ag II à son récepteur AT1 induit l'activation d'un processus de mécanismes contribuant à une hypertension artérielle ; ce processus inclut :

1. Contraction des muscles lisses vasculaires
2. Vasoconstriction artérielle systémique
3. Vasoconstriction artériolaire rénale et augmentation de la pression oncotique peritubulaire
4. Réabsorption du sodium et de l'eau au niveau du tubule proximal (16)

Les effets hémodynamiques de l'angiotensine II impliquent également la stimulation de la production surrénalienne et cardiaque d'aldostérone qui favorise, à son tour, la rétention liquidienne, la fibrose cardiaque et le dysfonctionnement endothélial (16).

D’ailleurs, l’Ag II agit au niveau des myocytes en induisant l’hypertrophie des fibroblastes et le dépôt excessif de collagène, provoquant éventuellement la fibrose myocardique et l’arythmie cardiaque. Tel que mentionné précédemment, l’apparition de la fibrose, l’expansion de la matrice extracellulaire et l’arythmie représentent des aspects essentiels du remodelage ventriculaire (17).



Christopher Orsborne et al. Postgrad Med J 2017;93:29-37

ACE : Enzyme de Conversion de l’Angiotensine, AT1 : Récepteur de type 1 de l’Angiotensine, Ald : Aldostérone, ADH : Hormone antidiurétique

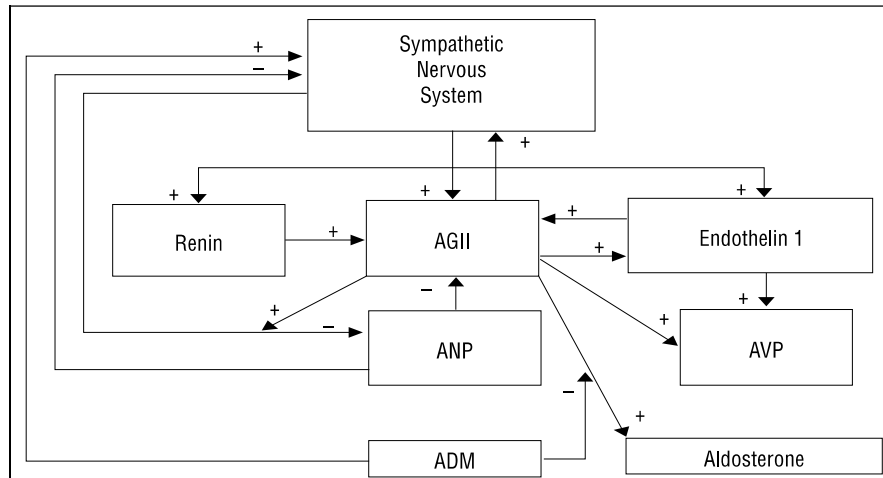
Figure 2. Aperçu schématique de l’implication du SRAA

1.1.3. Système sympathique (ou adrénergique)

Normalement, le système nerveux sympathique (SNS) est responsable d'une panoplie d'effets cardiovasculaires, dont l'accélération du rythme cardiaque, l'augmentation de la contractilité myocardique, et la vasoconstriction périphérique. Ces effets sont déclenchés suite à la liaison de l'adrénaline et la noradrénaline (les catécholamines), libérées par le SNS, à des récepteurs adrénergiques spécifiques (α_1 , α_2 , et β) (18).

En IC, l'activation de ce système est une réaction compensatoire qui vise à restaurer une fonction cardiaque normale. En effet, la stimulation des récepteurs β_1 et β_2 au niveau du cœur (notamment β_1) augmente considérablement la performance cardiaque par des réponses inotropes, dromotropes et chronotropes positives (18). Au niveau vasculaire, la fixation des catécholamines sur les récepteurs α_1 promeut une vasoconstriction périphérique qui aide à contrebalancer l'hypotension causée par l'hypoperfusion cardiaque et rénale (19).

Cependant, l'activation chronique du SNS contribue, à long terme, à l'aggravation et la progression de l'IC en stimulant l'hypertrophie ventriculaire gauche et le remodelage myocardique (20). En effet, l'augmentation chronique du taux de noradrénaline se traduit par des manifestations toxiques directes au niveau du cœur induisant la mort des myocytes et la réduction de la capacité contractile du myocarde (21). De plus, le SNS affecte d'autres neurohormones (*i.e.* endothéline 1, vasopressine) ayant un effet néfaste sur le cœur, et interagit avec le **SRAA** en stimulant la libération de la rénine et de l'**Ag II** par le biais des récepteurs β (Figure 3) (22). La noradrénaline et l'**Ag II** activent des protéines de liaison à l'ADN spécifique de la séquence de régulation transcriptionnelle, appelées *transcription factor proteins*. Ces protéines interagissent avec l'ADN et aboutissent à la synthèse de nouvelles protéines contractiles, entraînant une hypertrophie du myocarde (21).



AGII : Angiotensine II, AVP : Vasopressine arginine, ANP : Peptide Natriurétique Auriculaire, ADM : Adrenomedulline

Figure 3. Interactions neuro-hormonales dans l'IC (21)

1.1.4. Peptides natriurétiques

L'activation du système endocrinien cardiaque, en particulier le peptide natriurétique auriculaire (ANP) et le peptide natriurétique de type B (BNP) est un aspect caractéristique de l'insuffisance cardiaque. Ces peptides natriurétiques sont structurellement similaires mais génétiquement distincts et contribuent au maintien de l'homéostasie cardiovasculaire, rénale et endocrinienne (23).

Dans le cas d'IC, le BNP est sécrété par les cardiomyocytes dans la circulation sanguine suite à l'expansion volumique et l'augmentation de la pression de remplissage ventriculaire (24). Ce peptide aide à soulager les méfaits de l'IC par son effet protecteur de la fonction endothéliale et contre le remodelage vasculaire, ainsi que par ses actions diurétiques et vasodilatatrices (24).

Cependant, **l'angiotensine II** est susceptible de s'opposer à certains effets des peptides natriurétiques notamment au niveau du glomérule et du tubule rénal, contribuant alors à la rétention de sodium et à la formation d'œdème (23).

Initialement, le précurseur du BNP (proBNP) se scinde en BNP physiologiquement actif et en peptide N-terminal physiologiquement inactif qui est le NT_proBNP. Plusieurs études ont montré que la libération de ces deux peptides natriurétiques dépend de la sévérité

du dysfonctionnement cardiaque. De plus, le traitement des patients atteints d'IC par des médicaments, tels que les bloqueurs des récepteurs de l'Ag II, provoque une réduction des taux initiaux de BNP et NT_proBNP. Ainsi, ces peptides sont considérés des biomarqueurs précieux pour le diagnostic et l'évaluation de l'efficacité du traitement de l'IC (25, 26). Étant donné que le NT_proBNP est secrété dans la même proportion que le BNP et que sa demi-vie est plus longue (90-120 min contre 20 min pour le BNP), les cliniciens l'utilisent souvent comme biomarqueur de choix (27).

Bref, il est bien remarqué que le **SRAA** (notamment **l'Ag II**) est impliqué d'une façon extensive dans la physiopathologie de l'IC en interagissant avec chaque système et mécanisme concerné, ce qui met en relief l'importance des médicaments inhibant l'activité de l'Ag II dans le traitement de ce syndrome.

1.2. Étiologies

Plusieurs conditions pathologiques et facteurs de risques (cardiovasculaires ou non cardiovasculaires) peuvent contribuer au développement de l'IC (5). Généralement, ces conditions englobent surtout celles provoquant des altérations structurelles ou fonctionnelles au niveau du myocarde (2). En effet, des résultats au Canada ont révélé qu'un risque accru d'IC est rencontré chez les patients âgés ayant vécu un infarctus du myocarde ou atteints de coronaropathies ischémiques (28).

L'hypertension et le diabète sont considérés des facteurs de risque majeurs et modifiables d'IC (2). Ainsi, l'élaboration des stratégies de contrôle de la pression artérielle et de la glycémie constitue un élément essentiel de tout effort visant à prévenir l'IC (6). Toutefois, la prise en charge du diabète chez les patients atteints d'IC est compliquée, étant donné que l'utilisation de certains agents hypoglycémiantes comme le saxagliptine et l'alogliptine, des inhibiteurs de dipeptide peptidase-4 (DPP-4), peuvent aggraver l'état de ces patients alors que d'autres tels que l'empagliflozine et la canagliflozine, des inhibiteurs du transporteur sodium-glucose (SGLT2), sont associés à une diminution d'hospitalisations en IC (6, 29). En outre, les cardiomyopathies dilatées ainsi que leurs causes sous-jacentes telles que l'obésité, et l'exposition à des substances cardiotoxiques (alcool, cocaïne...) peuvent elles

aussi mener à l'IC (2). Certains facteurs de risques comme le tabagisme, le type d'alimentation et la sédentarité peuvent être évités par un changement du style de vie (5).

Les différentes causes de l'IC sont résumées dans le Tableau I.

Tableau I. Facteurs de risque de l'IC (6)

Cardiomyopathies ischémiques	
Maladies coronariennes	
Dystrophies musculaires	
Dysfonction endothéliale	
Cardiomyopathies non-ischémiques	
Maladies hypertensives	
Atteintes valvulaires	
Tachyarythmie	
Agents toxiques	Alcool, cocaïne, amphétamine, stéroïdes anaboliques
	Métaux lourds
	Chimiothérapies, radiation
Maladies infiltratives	Amyloïdose
	Maladie de Fabry
	Glycogénoses
Maladies inflammatoires	Myocardite
	Sarcoïdose
	<i>Giant cell lymphocytic myocarditis</i>
Dysfonctions métaboliques	Diabète
	Maladies thyroïdiennes
	Insuffisance adrénérrique
	Phéochromocytome
	Maladie de cushing
Cardiomyopathies non-ischémiques liées à la grossesse	Cardiomyopathie du péripartum
	Pré-éclampsie
	Diabète gestationnel
Anormalités génétiques	Cardiomyopathies hypertrophiques
	Dysplasie arythmogénique du ventricule droit
	Non compaction du ventricule gauche
	Hémochromatoses
Facteurs de risques nutritionnels	Déficiencia en thiamine, en sélénium
	Malnutrition
	Obésité

1.3. Épidémiologie

L'insuffisance cardiaque (IC) est un problème majeur de santé publique affectant plus de 26 millions de personnes dans le monde entier (1). Ce syndrome est associé à un taux d'hospitalisation, de mortalité et de dépenses en santé importants. En effet, il est responsable d'environ 1 million d'hospitalisations chaque année avec une mortalité de 50% dans les 5 ans suivant le premier diagnostic (2).

Au Canada, l'IC touche plus de 600 000 patients et entraîne des dépenses annuelles supérieures à 2.8 milliards de dollars (30). Cette prévalence est susceptible d'augmenter avec le vieillissement de la population et l'amélioration de la survie des patients souffrant des complications cardiovasculaires, ce qui va provoquer une augmentation accrue des taux d'hospitalisation et des coûts qui y sont associés (30).

1.4. Classification

L'IC peut être classée selon plusieurs critères parmi lesquels figurent la fraction d'éjection et la sévérité (2).

1.4.1. Selon la fraction d'éjection (FE)

Dans le but de pomper le sang vers tous les organes, le ventricule gauche (VG) se relâche pour être rempli de sang (diastole) puis il se contracte pour éjecter une certaine quantité dans le réseau circulatoire (systole) (31). En effet, quelle que soit la force de contraction, elle ne serait jamais capable de pomper la totalité du sang existant dans le ventricule gauche. Ainsi, la fraction d'éjection correspond au pourcentage de sang éjecté à chaque battement d'un ventricule gauche plein (32). En d'autres termes, c'est une mesure de la capacité du cœur à se contracter efficacement. Généralement, elle est supérieure à 55% chez un individu normal (32).

La FE se calcule en divisant le volume sanguin pompé lors de la systole (volume d'éjection systolique) par le volume total de remplissage du VG (volume diastolique).

En pratique, la FE peut être déterminée à l'aide de plusieurs techniques d'imagerie tels que l'échocardiographie, l'imagerie par résonance magnétique (IRM), l'angiographie

isotopique et autres (33). L'échocardiographie est la plus couramment utilisée vu sa facilité d'utilisation, sa disponibilité et l'absence de rayonnement ionisant (34).

En clinique, la FE est considérée comme un critère important de classification d'IC puisqu'elle est associée à des différences significatives concernant la démographie, les étiologies sous-jacentes, les comorbidités et la réponse aux traitements (2).

Ainsi, deux principaux types d'IC peuvent être distingués selon la réduction ou la préservation de la FE.

1.4.1.1. IC à FE réduite

Ce type d'IC est référé comme HFrEF pour *Heart Failure with reduced Ejection Fraction*. Il se caractérise par une diminution de la contractilité, une dilatation du ventricule gauche et une réduction de la fraction d'éjection en-dessous de 40% (35). Généralement, HFrEF est causée par des conditions ischémiques ; par exemple, les coronaropathies sont responsables d'environ deux tiers des cas (36).

Cette forme d'IC a fait l'objet de la majorité des essais cliniques visant à évaluer l'efficacité des thérapies pharmacologiques. En effet, ces traitements ont prouvé leur efficacité dans la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire (CV) exclusivement chez les patients atteints de HFrEF. Ainsi, les recommandations cliniques existantes s'appliquent majoritairement dans le traitement de ces patients (36).

1.4.1.2. IC à FE préservée

Ce type est appelé HFpEF pour *Heart Failure with preserved Ejection Fraction*. Il se caractérise par un épaississement et une rigidité accrue de la paroi du ventricule gauche avec conservation d'une fraction d'éjection normale ($\geq 50\%$), ce qui fait que son diagnostic est plus difficile à établir. En effet, la Société Européenne de Cardiologie met l'accent dans ses recommandations sur l'importance de l'identification des anomalies cardiaques structurelles ou des dysfonctionnements cardiaques (au repos ou à l'effort) pour améliorer la spécificité du diagnostic (5, 37).

Les études épidémiologiques estiment que la prévalence de la HFpEF est d'environ 50% de toutes les IC et elle est plus fréquemment rencontrée chez les femmes et les patients

âgés (2). Chez ces derniers, les changements cumulatifs de la structure et de la fonction cardiovasculaire qui se développent avec le vieillissement favorisent l'apparition de cette forme d'IC (37).

Dans la HFpEF, bien que la FE soit normale, la quantité de sang pompée par le cœur n'est pas suffisante pour les besoins métaboliques et fonctionnels des organes. Ainsi, il a été supposé que cette condition soit due à des anomalies de remplissage ventriculaire, d'où l'attribution d'IC diastolique pour désigner ce type (38). Cependant, des études ont montré que des problèmes valvulaires peuvent être aussi responsables du développement de la HFpEF en absence d'un dysfonctionnement diastolique (38). Par conséquent, il est préférable d'utiliser la terminologie d'« IC à FEVG préservée » au lieu d'« IC diastolique » (2, 5).

La physiopathologie de la HFpEF est hétérogène et méconnue jusqu'à présent (39). En effet, la contribution de l'ischémie myocardique et de la régurgitation mitrale ainsi que l'implication et l'importance de l'activation neuro-hormonale ne sont pas clairement définis (40). De plus, l'hétérogénéité de cette physiopathologie est illustrée par l'association de la HFpEF à différents phénotypes et divers comorbidités cardiovasculaires (hypertension artérielle, pulmonaire, maladies coronariennes) et non cardiovasculaires (diabète, maladie rénale chronique, anémie et obésité) (5).

Concernant le traitement de ce type d'IC, aucune stratégie thérapeutique n'a prouvé une réduction définitive de la morbi-mortalité cardiovasculaire. Toutefois, étant donné que les patients atteints de HFpEF souffrent de plusieurs comorbidités qui les rendent symptomatiques, des traitements visant à soulager les symptômes et à améliorer la qualité de vie sont souvent prescrits (2, 5).

1.4.1.3. IC à FE intermédiaire

En se basant sur ce qui précède, deux principaux types d'IC ont été distingués :

- à FE réduite : $< 40\%$
- à FE préservée : $\geq 50\%$

Alors à quoi correspond une FE entre les 2 limites ($40\% \leq FE < 50\%$) ?

En effet, cette zone grise a été récemment définie par la Société Européenne de Cardiologie comme un 3^{ème} type d'IC appelé HFmEF pour *Heart Failure with mid-range Ejection Fraction* (5, 41, 42).

Auparavant, les patients ayant une FE située dans cette zone grise étaient exclus des essais cliniques. Ainsi, peu de données sont disponibles dans la littérature concernant la physiopathologie, le diagnostic et le traitement de la HFmEF (42). Les résultats publiés jusqu'à présent suggèrent que les patients atteints de HFmEF présentent des caractéristiques cliniques intermédiaires entre celles de la HFrEF et HFpEF. En effet, ces patients partagent des facteurs de risques cardiovasculaires et un historique médical proches de ceux observés en HFrEF, tout en présentant un profil clinique similaire à celui de HFpEF (41).

1.4.2. Selon la sévérité

Dans la pratique clinique, la classification fonctionnelle de « *New York Heart Association* » (NYHA) et celle de l'« *American College of Cardiology / American heart association* » (ACC / AHA) sont largement utilisées pour évaluer la sévérité de l'insuffisance cardiaque et orienter la stratégie thérapeutique (5).

1.4.2.1. NYHA

Ce système est utilisé pour classifier la gravité de l'IC selon l'intensité des symptômes et la capacité à l'exercice (43). Ainsi, quatre classes fonctionnelles peuvent être distinguées (Tableau II). La détermination de la classe à laquelle le patient doit être associé dépend de l'interprétation du clinicien des réponses des patients à certaines questions particulières (44).

Tableau II. Classes NYHA (45)

Classe fonctionnelle	Description
Classe I	Pas de limitation des activités physiques ; Les activités ordinaires de la vie courante ne provoquent pas l'apparition des symptômes.
Classe II	Limitation légère des activités physiques ; les patients sont confortables au repos mais une activité physique ordinaire entraîne des symptômes d'insuffisance cardiaque.
Classe III	Limitation importante des activités physiques. Pas de symptôme au repos, mais la moindre activité va provoquer l'apparition des symptômes.
Classe IV	Apparition des symptômes même au repos.

1.4.2.2. ACC / AHA

Ce système vise à évaluer l'évolution et la progression de l'IC selon les anomalies structurelles du muscle cardiaque et la présence des symptômes (35). En effet, cette échelle définit 4 stades progressifs et non réversibles (Tableau III) ; une fois qu'un patient passe à un stade plus avancé, la régression vers un stade antérieur ne serait pas possible (2).

Tableau III. Stades d'IC en se basant sur la classification d'ACC / AHA (45)

Stade d'IC	Description
Stade A	Risque élevé d'IC, mais pas de maladie cardiaque structurelle ni de symptôme d'insuffisance cardiaque
Stade B	Cardiopathie structurelle sans symptôme d'insuffisance cardiaque
Stade C	Maladie cardiaque structurelle accompagnée des symptômes d'insuffisance cardiaque
Stade D	Insuffisance cardiaque réfractaire nécessitant des interventions spécialisées

1.5. Diagnostic de l'IC

Le diagnostic précoce de l'insuffisance cardiaque est primordial pour gérer efficacement ce syndrome et prévenir, chez certains patients, d'autres dysfonctionnements myocardiques. Cependant, ce diagnostic est difficile à établir vu la non-spécificité de la majorité des symptômes et la complexité des mécanismes pathologiques impliqués (5, 46).

Les symptômes et les signes de l'IC sont résumés dans le Tableau IV.

En général, la plupart des patients atteints d'IC souffrent de dyspnée et fatigue et présentent ultérieurement des signes comme l'œdème périphérique causé par la rétention hydro-sodique. D'autres signes plus spécifiques, comme l'élévation de la pression jugulaire-veineuse et le bruit de galop peuvent exister ; toutefois, elles sont moins fréquentes et plus difficiles à détecter (47).

Les lignes directrices canadiennes proposent un algorithme pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque en ambulatoire ; ce dernier est présenté dans la Figure 4 (6). L'IC est peu fréquente chez les patients sans facteurs de risques pertinents. Ainsi, une évaluation approfondie de l'historique médicale de chaque patient doit être effectuée tout en étant accompagnée d'un examen physique rigoureux. La présence de ces facteurs de risques et la

détection de certains symptômes augmentent la probabilité que le patient souffre d'IC, ce qui nécessite des investigations poussées pour s'assurer du diagnostic (Figure 4) (6, 47).

Tableau IV. Symptômes et signes d'IC (5)

Symptômes	
Typiques	Moins typiques
Essoufflement Orthopnée Dyspnée nocturne paroxystique Tolérance réduite à l'exercice Fatigue Allongement du temps de récupération après l'exercice Gonflement des chevilles	Toux nocturne Respiration sifflante Sensation de ballonnement Perte d'appétit Confusion Dépression Palpitations Vertiges Syncope
Signes	
Plus spécifiques	Moins spécifiques
Pression veineuse jugulaire élevée Bruit de galop Impulsion apicale déplacée latéralement	Prise de poids (> 2 kg / semaine) Perte de poids (en IC avancée) Perte de tissu (cachexie) Souffle cardiaque Œdème périphérique Crépitations pulmonaires Épanchement pleural Tachycardie Pouls irrégulier Tachypnée Respiration de Cheyne Stokes Hépatomégalie Ascite Extrémités froides Pression d'impulsion étroite

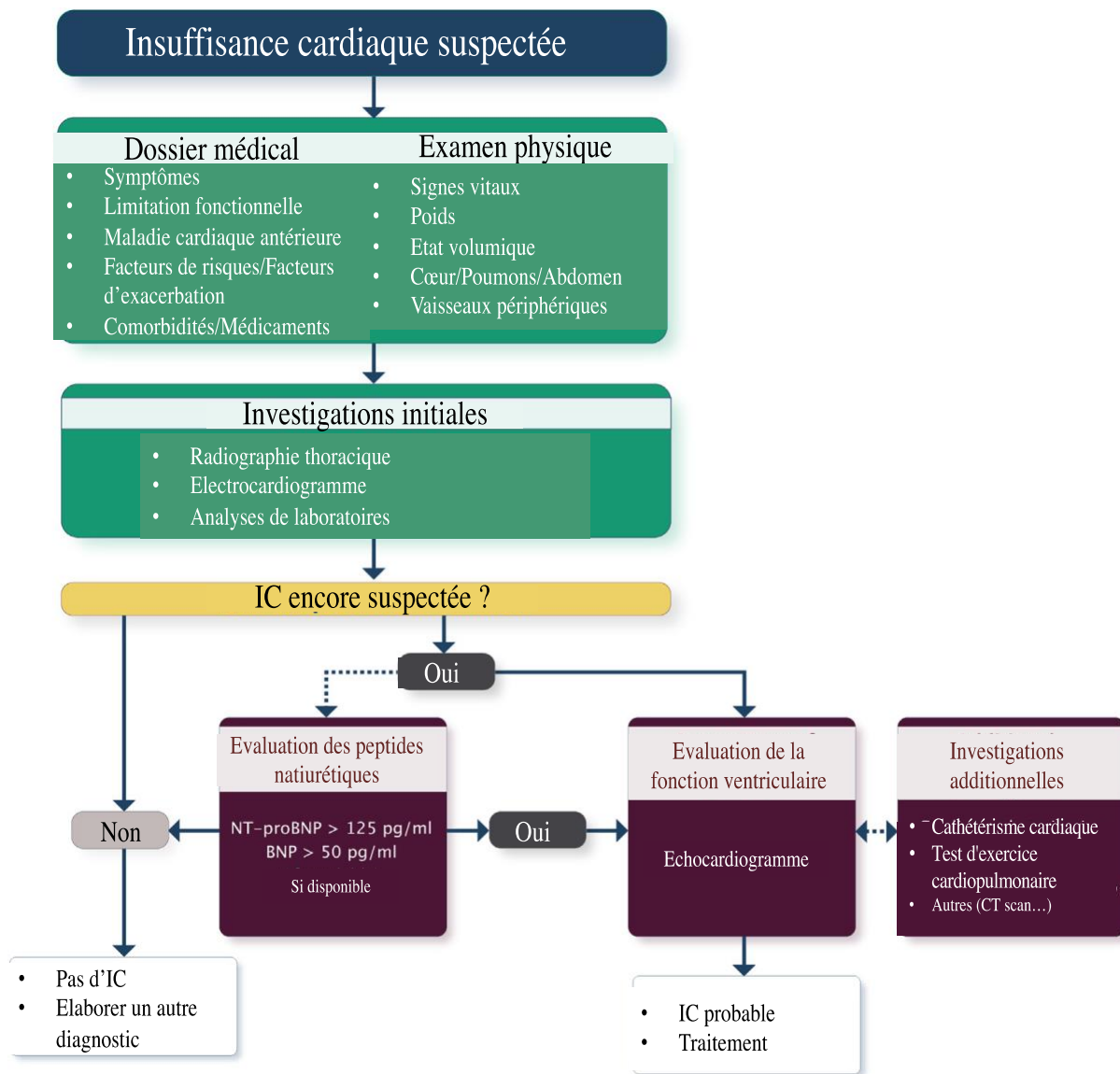


Figure 4. Algorithme pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque en ambulatoire (6)

1.6. Traitement

L'insuffisance cardiaque est un syndrome chronique nécessitant une thérapie à vie qui peut être effectuée par traitements médicamenteux, chirurgie, dispositifs médicaux et remèdes non pharmacologiques (36).

Généralement, une combinaison de médicaments est nécessaire pour gérer la progression et les symptômes de l'IC. En effet, plusieurs agents peuvent être utilisés parmi lesquels (2, 5, 6):

1.6.1. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECAi)

Plusieurs essais cliniques ont prouvé l'efficacité des ECAi dans le soulagement des symptômes de l'IC, l'amélioration de la qualité de vie, ainsi que la réduction de la morbidité et la mortalité cardiovasculaires. Par suite, les dernières recommandations européennes de cardiologie ont proposé l'utilisation d'un ECAi, sauf contre-indiqué ou non toléré, chez tous les patients présentant une IC symptomatique avec une FEVG de 40% (48).

En bloquant l'ECA, ces agents inhibent la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II responsables des effets néfastes détaillés précédemment dans la section 1.1. De plus, ce blocage augmente le taux de bradykinine responsable partiellement de la vasodilatation et de la prévention contre l'hypertrophie cardiaque (49).

Les données disponibles suggèrent qu'il n'y a pas de différences entre les inhibiteurs de l'ECA utilisés en IC quant à leurs effets sur les symptômes ou la survie. Ce traitement est initié à des faibles doses puis augmenté progressivement chaque une à deux semaines pour atteindre une dose cible (2). Pour ce qui en est des effets indésirables, ces agents peuvent causer une toux persistante, un œdème grave, une hyperkaliémie, une hypotension et une insuffisance rénale aiguë. Ainsi, des mesures de la créatinine, du potassium et de la tension artérielle doivent être effectuées avant d'initier ces médicaments ou d'en augmenter la dose (2).

1.6.2. Bloqueurs de récepteur de l'angiotensine II (ARBs)

Les ARBs sont considérés comme une alternative aux inhibiteurs de l'ECA chez les patients présentant une toux ou œdème induits par ces agents. Concernant l'initiation et la

titration des ARBs ainsi que la surveillance des effets indésirables, les mêmes considérations présentées lors du traitement par un ECAi s'appliquent (5).

Cette famille de médicament est détaillée dans le chapitre 2.

1.6.3. Digoxine

Auparavant, la digoxine était considérée uniquement comme un agent inotrope positif qui, en inhibant la pompe Na^+/K^+ ATPase au niveau des myocytes cardiaques, augmente la contractilité du cœur. Avec le temps, des études ont montré que la digoxine exerce à de faibles doses un effet principalement neuro-hormonal en réduisant le taux plasmatique de la noradrénaline et de la rénine (50). Cette réduction peut être le résultat d'un effet direct au niveau rénal ou secondaire à l'inhibition de l'activité sympathique. En effet, en inhibant la pompe Na^+/K^+ ATPase dans le rein, la digoxine diminue la réabsorption du sodium par les tubules rénaux, augmentant ainsi l'apport de sodium dans les tubules distaux et supprimant la sécrétion de la rénine (50). Ces mécanismes peuvent être à l'origine de son efficacité dans le soulagement des symptômes et la réduction de l'hospitalisation due à l'exacerbation de la HFrEF. La digoxine peut être envisagée chez les patients présentant une IC accompagnée d'une fibrillation auriculaire symptomatique dans le but de ralentir le rythme ventriculaire élevé. Toutefois, elle est seulement recommandée lorsque les autres options thérapeutiques (par exemple beta bloqueurs) n'arrivent plus à contrôler le rythme ou ne sont plus tolérées (2).

1.6.4. Bêta-bloquants

Plusieurs essais randomisés ont montré que le blocage chronique des récepteurs bêta-adrénergiques améliore les symptômes, réduit l'hospitalisation et prolonge la survie des patients atteints de la HFrEF, même si les effets aigus peuvent être parfois nocifs (51). Par conséquent, les bêta-bloquants devraient être prescrits à tous les patients présentant une HFrEF stable, à moins qu'ils présentent une contre-indication à leur utilisation ou qu'ils soient intolérants à ces médicaments (2, 5). Présentement, trois agents ont été approuvés pour cette indication : bisoprolol, carvedilol et metoprolol succinate ou metoprolol tartrate au Canada. Le traitement à l'aide d'un bêta-bloquant doit être amorcé à de très faibles doses suivies d'une augmentation graduelle chaque 2 à 4 semaines (2).

1.6.5. Diurétiques

Ces agents sont fréquemment utilisés pour réduire les symptômes de surcharge volumique, y compris l'orthopnée et la dyspnée nocturne paroxystique, en soulageant la congestion pulmonaire et l'œdème périphérique. Ils réduisent également la précharge et la postcharge en affectant le volume plasmatique et la tension artérielle, ce qui peut améliorer le fonctionnement cardiaque (52).

L'efficacité thérapeutique de cette famille n'était pas abordée par de grands essais cliniques randomisés ce qui fait que leur effet sur la progression de l'IC et le taux de survie est toujours obscur (53). Cependant, une méta-analyse a montré que chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique, l'utilisation des diurétiques semble réduire le risque de mortalité et de détérioration de la fonction cardiaque par rapport au placebo (54).

Les diurétiques de l'anse, particulièrement le furosémide, sont les plus fréquemment recommandés chez les patients atteints d'IC. Dans le cas d'un dysfonctionnement rénal, des doses plus élevées du furosémide seront nécessaires (5). Pour les diurétiques thiazidiques, leur utilisation en monothérapie est limitée à la rétention hydrique minimale chez les patients ayant une clairance de créatinine > 50 mL/min (2, 6).

1.6.6. Antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes

Ces médicaments sont appelés également antagonistes de l'aldostérone puisqu'ils agissent en bloquant le récepteur de cette hormone. Ils doivent être utilisés chez tous les patients présentant une HFrEF symptomatique, malgré un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et un bêta-bloquant, pour réduire la mortalité et l'hospitalisation cardiovasculaires (5).

Deux mécanismes majeurs peuvent contribuer aux bienfaits associés à un tel traitement chez les patients atteints de HFrEF :

- Le blocage des effets délétères de l'aldostérone sur le cœur et les vaisseaux sanguins, ce qui provoque une inhibition du remodelage cardiaque et une diminution de la pression artérielle.

- L'augmentation de la concentration sérique de potassium par la réduction de sa perte urinaire, renversant ainsi l'hypokaliémie, et le risque d'arythmie associé, causé par les diurétiques non épargneurs de potassium (55).

Les lignes directrices Canadiennes recommandent leur utilisation chez les patients appartenant à la classe NYHA II, âgés de plus de 55 ans et ayant un taux sérique élevé de NT-proBNP ou BNP en absence d'hyperkaliémie et de dysfonction rénale importante (6).

1.6.7. Inhibiteur de la néprilsyne/antagoniste de l'angiotensine II (ARNi)

L'ARNi est une nouvelle classe de médicaments visant à optimiser le traitement de l'IC en agissant à la fois sur la voie de la rénine-angiotensine-aldostérone et celle des peptides natriurétiques (56). Présentement, le LCZ696 est le seul agent disponible et approuvé par la FDA pour cette indication. Ce médicament consiste en une combinaison équimolaire de valsartan (bloqueur de récepteurs de l'Ag II) et de sacubitril (inhibiteur de la neprilysine) (57). En effet, la neprilysine est une enzyme responsable de la dégradation des peptides natriurétiques et de l'hydrolyse de l'angiotensine I en angiotensine (1-7) ayant une action opposée à celle de l'Ag II. Ainsi, le sacubitril, en inhibant cette enzyme, augmente le taux des peptides natriurétiques mais favorise indirectement l'action de l'Ag II, d'où l'importance de combiner cet agent à un bloqueur de récepteurs de l'angiotensine II (58). L'efficacité et la supériorité de cette combinaison par rapport à l'enalapril en termes de réduction de mortalité et d'hospitalisation, a été démontré par PARADIGM-HF, un large essai clinique multicentrique effectué auprès de 8442 patients présentant une IC avec FE<40% (59).

Les lignes directrices Canadiennes recommandent l'utilisation de cette combinaison (valsartan/sacubitril) au lieu de ECAi ou du bloqueur de récepteurs de l'Ag II (ARB) chez les patients atteints de HFrEF et présentant un taux élevé de peptides natriurétiques avec potassium sérique < 5.2 mmol/L et débit de filtration glomérulaire ≥ 30 mL/min (6).

1.6.8. L'hydralazine et l'isosorbide dinitrate

La diminution de la biodisponibilité de l'oxyde nitrique et l'augmentation du stress oxydatif sont impliquées dans la physiopathologie de l'IC en contribuant au processus du remodelage ventriculaire. Ainsi, la combinaison de l'isosorbide dinitrate, un donneur d'oxyde

nitrique, avec l'hydralazine antioxydant peut être une approche alternative ou complémentaire pour ralentir la progression de l'IC (60). Cependant, l'efficacité de cette combinaison n'est pas prouvée d'une façon définitive. En effet, son bienfait dans la réduction de la mortalité et de l'hospitalisation a été rapporté par une petite étude qui a inclus exclusivement des hommes et une autre qui a été menée seulement auprès des patients d'origine africaine. Donc l'utilisation de cette combinaison peut être considérée chez les patients noirs présentant des symptômes de classe NYHA II ou chez les patients qui n'ont pas toléré l'ECAi ou le bloqueur de récepteurs de l'Ag II (5).

Chapitre 2 : Bloqueurs de récepteur de l'angiotensine II

L'activation du SRAA et la production accrue d'Ag II qui s'ensuit, jouent un rôle primordial dans la physiopathologie de l'IC (section 1.1). Tel que mentionné précédemment, les ECAi agissent en amont de l'Ag II en inhibant l'enzyme de conversion de l'Ag I en Ag II (section 1.6.1).

Néanmoins, l'utilisation de ces agents n'entraîne pas une suppression complète de la production d'angiotensine II dont le taux va augmenter graduellement même après un traitement chronique par des doses élevées (61). En fait, cette augmentation résulte partiellement de la production d'angiotensine II par des voies indépendantes de l'ECA, y compris d'autres systèmes enzymatiques comme la chymase, la kallikréine, la cathepsine G et la tonine ce qui fait que seulement 13 % de la production d'angiotensine II du cœur humain sera bloquée par les inhibiteurs de l'ECA (61, 62). Ces observations ont justifié le développement d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine qui offrent une meilleure protection contre l'effet de l'angiotensine II en bloquant directement son récepteur AT1 (61).

2.1. Pharmacologie

L'angiotensine II cible deux sous-types de récepteurs principaux, AT1 et AT2. Le récepteur AT1 est bien caractérisé ; son activation entraîne une vasoconstriction marquée, une stimulation du système adrénergique, sécrétion d'aldostérone et une hypertrophie vasculaire (section 1.1.2) (4). Alors que le rôle du récepteur AT2 n'est pas complètement compris jusqu'à présent. Il a été suggéré que son activation neutralise les effets de l'AT1 en induisant une vasodilatation accentuée (63).

Le mécanisme d'action des ARBs consiste en une inhibition sélective et compétitive de la fixation de l'Ag II sur les récepteurs AT1, ce qui prévient le déclenchement des effets néfastes de l'Ag II au niveau cardiovasculaire, et favorise la liaison de cette hormone à son récepteur AT2 (4).

2.2. Effets indésirables

L'utilisation des ARBs est associée en général avec l'apparition de 3 effets indésirables principaux : hyperkaliémie, hypotension et insuffisance rénale aiguë (64).

Hyperkaliémie

Le potassium est un minéral essentiel au fonctionnement normal des cellules de l'organisme, y compris les cellules du muscle cardiaque. En effet, les concentrations de potassium jouent un rôle crucial dans la signalisation électrique du myocarde. Un niveau de potassium supérieur à la normale (définie comme hyperkaliémie) peut interférer avec les signaux électriques appropriés dans cette couche musculaire entraînant ainsi différents types d'arythmies cardiaques (65).

Le potassium est principalement éliminé par voie rénale. En effet, après avoir été filtré au niveau glomérulaire, une partie du potassium est réabsorbée et l'autre est sécrétée dans le canal collecteur. Cette sécrétion est notamment réglée par les concentrations sériques d'aldostérone et la quantité de sodium existante dans le néphron distal. En fait, l'aldostérone se lie à des récepteurs au niveau des cellules du canal collecteur, stimulant ainsi la réabsorption du sodium à travers la membrane luminale via un canal sodique. Une fois le sodium réabsorbé, la lumière devient plus électronégative, ce qui favorise par la suite la sécrétion de potassium (66).

L'Ag II participe à son tour à ce processus d'élimination en stimulant la libération d'aldostérone après sa fixation sur les récepteurs AT1. Par conséquent, en bloquant cette fixation, les ARBs contribuent à l'inhibition de la sécrétion d'aldostérone diminuant alors l'élimination du potassium ce qui favorise l'hyperkaliémie surtout en présence d'autres facteurs de risques (diabète, insuffisance rénale...) (67).

Hypotension

La fixation de l'Ag II à son récepteur AT1 déclenche l'activation de la voie de l'inositol triphosphate-calcium et celle de diacylglycérole-protéine kinase C provoquant ainsi une vasoconstriction et une augmentation de la résistance vasculaire. Outre, cette fixation stimule la libération de l'aldostérone qui cause une rétention hydrosodique et une

augmentation de la pression artérielle. D'autre part, la fixation de l'Ag II au récepteur AT2 peut contrer cette vasoconstriction en activant l'oxyde nitrique synthétase et résultant en une vasodilatation (64).

L'utilisation des ARBs bloque sélectivement les récepteurs AT1, ce qui inhibe l'effet du récepteur AT1 et fait qu'un plus grand taux d'Ag II serait disponible pour activer les récepteurs AT2, provoquer une vasodilatation et contribuer à l'hypotension (64).

Insuffisance rénale aiguë

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est défini comme étant le volume de sang filtré par le rein par unité de temps. Sa valeur correspond à un marqueur de la fonction rénale (normale entre 90 à 120 mL/min, insuffisance rénale en dessous de 90) (68). Ce DFG est optimal lorsque la pression intraglomérulaire est normale. Des conditions pathologiques, telles que l'insuffisance cardiaque sévère et la sténose artérielle rénale (obstruction de l'artère rénale), peuvent entraîner une diminution de la pression intraglomérulaire et du DFG provoquant alors une insuffisance rénale (68, 69). Ainsi, le SRAA sera activé pour rétablir une pression normale. En effet, l'Ag II libérée induit une vasoconstriction au niveau des artères efférentes empêchant le flux sanguin de sortir du glomérule (Figure 5); ceci amène à l'augmentation de la pression intraglomérulaire et à la maintenance d'un DFG normal (68, 69).

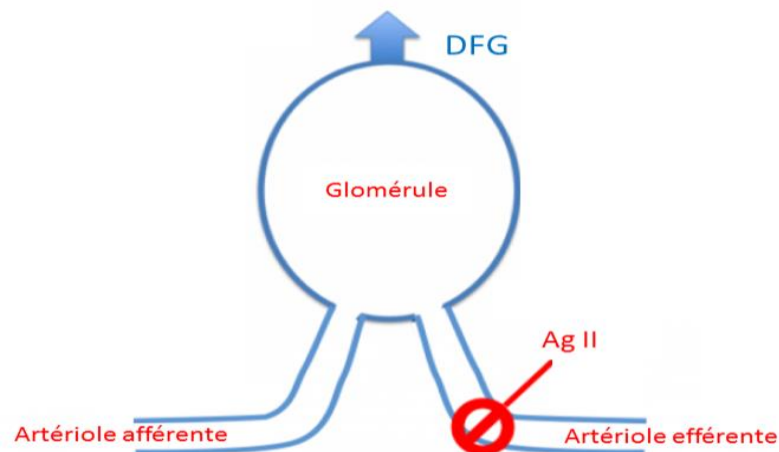


Figure 5. Régulation du DFG par l'Ag II

Lorsque les patients atteints de ces conditions pathologiques reçoivent un ARB, le mécanisme de protection par le biais de l'Ag II serait bloqué et la fonction rénale peut se détériorer rapidement causant ainsi une insuffisance rénale aiguë (69).

2.3. Essais cliniques en IC

ELITE

Le premier essai clinique impliquant des ARBs dans le traitement de l'IC chronique est l'étude ELITE (Evaluation of Losartan In The Elderly), publiée en 1997, et effectuée sur une population de 722 patients âgés de plus de 65 ans et souffrant d'IC avec dysfonction systolique ventriculaire gauche (FEVG 40%). Son objectif était de déterminer si le losartan offre des avantages en termes d'innocuité et d'efficacité dans le traitement de l'IC par rapport à l'inhibition de l'ECA par le captopril. Comme résultat, le losartan a été généralement mieux toléré, tout en étant associé à un taux de mortalité inférieur à celui observé avec le captopril (70).

ELITE 2

Afin de confirmer l'avantage du losartan par rapport au captopril en termes d'augmentation du taux de survie et de tolérance, les investigateurs de l'étude ELITE ont ensuite effectué l'étude ELITE II sur 3152 patients atteints d'IC de classe II-IV de NYHA et avec fraction d'éjection ventriculaire gauche de 40%. Cette étude n'a pas montré une différence significative entre les deux groupes de traitement au niveau de la mortalité (toutes causes confondues). De plus, ELITE II a révélé une augmentation de la possibilité d'un pronostic négatif chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique après un traitement par une combinaison de losartan et bêta-bloquant (71).

Val-HeFT

L'étude Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) a été menée auprès de 5010 sujets atteints de dysfonction systolique ventriculaire gauche (FEVG 40%). Son objectif était d'évaluer, à long terme, les effets de l'ajout du valsartan au traitement standard (y compris un inhibiteur de l'ECA chez 93 % des patients et un bêta-bloquant chez 35 % des patients) dans l'IC. Bien que le taux de mortalité ait été identique pour le valsartan et le placebo, le critère

d'évaluation combiné (morbidité et mortalité cardiovasculaires) a été considérablement réduit (-13 %, p = 0,009) dans le groupe valsartan suite à une diminution du taux d'hospitalisation (une réduction de 24 %) (72).

2.4. Candesartan

Le candesartan est un antagoniste de récepteurs de l'Ag II qui se caractérise par la plus forte affinité de liaison au récepteur AT1 de l'angiotensine II et par sa lente dissociation. Après son utilisation dans le traitement de l'hypertension, plusieurs études expérimentales ont montré son efficacité dans l'IC chronique (4).

2.4.1. Pharmacocinétiques (PK)

Le candesartan et le valsartan sont les molécules de la famille des ARBs les plus utilisées dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Un résumé des caractéristiques PK de ces deux médicaments chez des volontaires sains est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau V. Comparaison des caractéristiques PK du candesartan et du valsartan (73)

Caractéristiques PK		Candesartan	Valsartan
Prodrogue		Administré sous forme de prodrogue : candesartan ciléxetil	Pas de prodrogue. Administré sous forme de valsartan
Dose quotidienne (mg)		4-32	80-320
Biodisponibilité (%)		15	25
Fixation aux protéines plasmatiques (%)		>99	95
Volume de distribution apparent (L)		9	17
Métabolisme par les cytochromes (%)		Mineur	20
Excrétion (%)	Rénale	60	30
	Biliaire	40	70
Temps de demi-vie (h)		3.5-11	6-9

2.4.1.1. Etudes PK du candesartan

La PK du candesartan a été explorée chez des volontaires sains ainsi que chez plusieurs populations présentant différentes conditions pathologiques.

Volontaires sains

Une étude randomisée et en double insu a été menée auprès de 8 volontaires sains âgés de 20 à 36 ans et recevant une dose orale de candesartan (1,2 ou 4 mg) ou un placebo pendant 8 jours de traitement, afin de caractériser la PK et la pharmacodynamie du candesartan chez ces sujets. Un modèle à 1 compartiment a été utilisé pour décrire les données plasmatiques du candesartan. Ce modèle a estimé une valeur de clairance apparente de 0.25 L/h/kg et un temps de demi-vie de 3.5 h au jour 1 après une dose unique, et une clairance apparente de 0.2 L/h/kg et un temps de demi-vie de 4 h au jour 8 après l'administration de doses multiples (73).

Insuffisance rénale chronique et hémodialyse intermittente

Buter et ses collaborateurs ont étudié la PK du candesartan, suite à l'administration de doses uniques et multiples de 8 mg, chez des patients hypertendus présentant différents niveaux d'insuffisance rénale (IR) (légère à sévère) (74). Les résultats sont présentés dans le Tableau VI.

Tableau VI. Influence de l'insuffisance rénale sur les paramètres PK du candesartan après l'administration de doses uniques et multiples (74)

Paramètres PK	Clairance de la créatinine (mL/min•1.73m ²)		
	>60 (groupe A: IR légère)	30 – 60 (groupe B: IR modérée)	15 – 30 (groupe C: IR sévère)
Dose unique			
T _{1/2β} [h]	6.7 (1.4)	8.0 (2.6)	12.0 (5.0)*
T _{max} [h]	3.8 (1.8)	3.8 (1.3)	4.3 (1.8)
C _{max} [μg/L]	55 (14)	96 (40)	79 (35)
AUC ₀₋₂₄ [μg • h/L]	392 (110)	825 (364)*	786 (344)*
AUC _{0-∞} [μg • h/L]	485 (142)	1026 (446)*	1359 (821)**
Doses multiples			
T _{1/2β} [h]	7.1 (1.0)	10.0 (4.0)	15.7 (7.7)**
T _{max} [h]	3.6 (1.1)	4.4 (2.1)	4.0 (1.7)
C _{max} [μg/L]	61 (17)	99 (28)	92 (44)
AUC ₀₋₂₄ [μg • h/L]	509 (139)	1008 (483)*	1152 (615)**
R _{ac}	1.3 (0.3)	1.3 (0.3)	1.5 (0.3)

T_{1/2β} : temps de demi-vie d'élimination, T_{max} : temps pour atteindre la concentration maximale, C_{max} : concentration maximale, AUC₀₋₂₄ : aire sous la courbe de temps 0 jusqu'à 24 heures, AUC_{0-∞} : aire sous la courbe extrapolée à l'infini, R_{ac} : facteur d'accumulation, * valeur p <0.05, **valeur p <0.01

En effet, cette étude a montré que le temps de demi-vie augmente avec l'aggravation de la fonction rénale (groupe A 7.1 heures, groupe B 10.0 heures et groupe C 15.7 heures), sans provoquer une accumulation significative de médicament. De plus, dans cette analyse les concentrations sériques minimales étaient significativement plus élevées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Les patients souffrants d'insuffisance rénale modérée à sévère ont présenté un niveau d'AUC significativement plus élevé que celui rapporté chez les patients ayant une fonction rénale normale (74).

Dans le but d'évaluer la PK du candesartan en insuffisance rénale terminale, une étude de pop-PK a été menée auprès de 8 patients en hémodialyse régulière et recevant une dose

quotidienne de 8 mg de candesartan pendant 5 jours de traitement. Les données de candesartan collectées chez ces patients ont été décrites par un modèle à 2 compartiments. Dans ce modèle le poids a été sélectionné comme covariable significative pour le volume de distribution (V_d) et l'âge et le poids ont été retenus pour la clairance métabolique. Les valeurs des paramètres PK estimés par le modèle final sont résumées dans le Tableau VII (75).

Tableau VII. Paramètres PK estimés (75)

Paramètres PK	Moyenne estimée
K_a ($10^{-3}/\text{min}$)	1.75
Q (mL/min)	9.9
K_{12} (10^{-3} min^{-1})	1.39
K_{21} ($10^{-3}/\text{min}$)	0.14
V_c (L)	9.3
V_p (L)	177.3
CL_m (mL/min)	83.4

K_a : constante d'absorption, Q : clairance inter-compartimentale, K_{12} : constante de transfert du compartiment 1 au compartiment 2, K_{21} : constante de transfert du compartiment 2 au compartiment 1, V_c : volume de distribution dans le compartiment central, V_p : volume de distribution dans le compartiment périphérique, CL_m : clairance métabolique

Malgré l'absence de recommandations spécifiques concernant l'ajustement posologique chez les patients atteints d'insuffisance rénale, le candesartan doit être administré avec prudence tout en surveillant l'état de ces patients après l'initiation et pendant la titration de ce médicament (4).

Insuffisance hépatique

Une étude a évalué la PK de candesartan chez des patients atteints d'insuffisance hépatique légère (Child Pugh A) à modérée (Child Pugh B) par rapport à des volontaires sains (4). En effet, après l'administration d'une dose unique de 16 mg, les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ont présenté un niveau d'AUC et de C_{max} plus élevé à 145% et 73% (valeur $p=0.027$, valeur $p=0.174$), respectivement, comparés aux volontaires sains. Alors que pour les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, l'augmentation d'AUC et

de Cmax n'était pas statistiquement significative. Ces données pharmacocinétiques suggèrent que dans le cas d'insuffisance hépatique légère, aucun ajustement posologique ne serait nécessaire. Par contre, pour les patients atteints d'insuffisance modérée, une initiation de candésartan par de plus faibles doses peut être envisagée à titre de précaution (4).

Hypertension

La PK du candésartan en hypertension a été explorée dans une étude de pop-PK chez 232 patients hypertendus, âgés de 28 ± 69 ans et pesant 54 ± 110 kg. Il s'agit d'une étude à double insu, contrôlée par placebo, dans laquelle les patients ont reçu des doses orales de 2, 4, 8, 12 et 16 mg de candésartan cilexétil (pro-drogue du candésartan) pendant 28 jours. La PK du candésartan a été caractérisé par un modèle à 2 compartiments paramétré en termes de clairance (14.1 L/h), volume de distribution central (118 L), clairance inter-compartimentale (15.4 L/h) et volume de distribution périphérique (272 L). A partir de ces paramètres, une demi-vie de 29h a été obtenue. La clairance a été affectée par l'âge alors que le volume de distribution central a été influencé par le poids et l'âge (76).

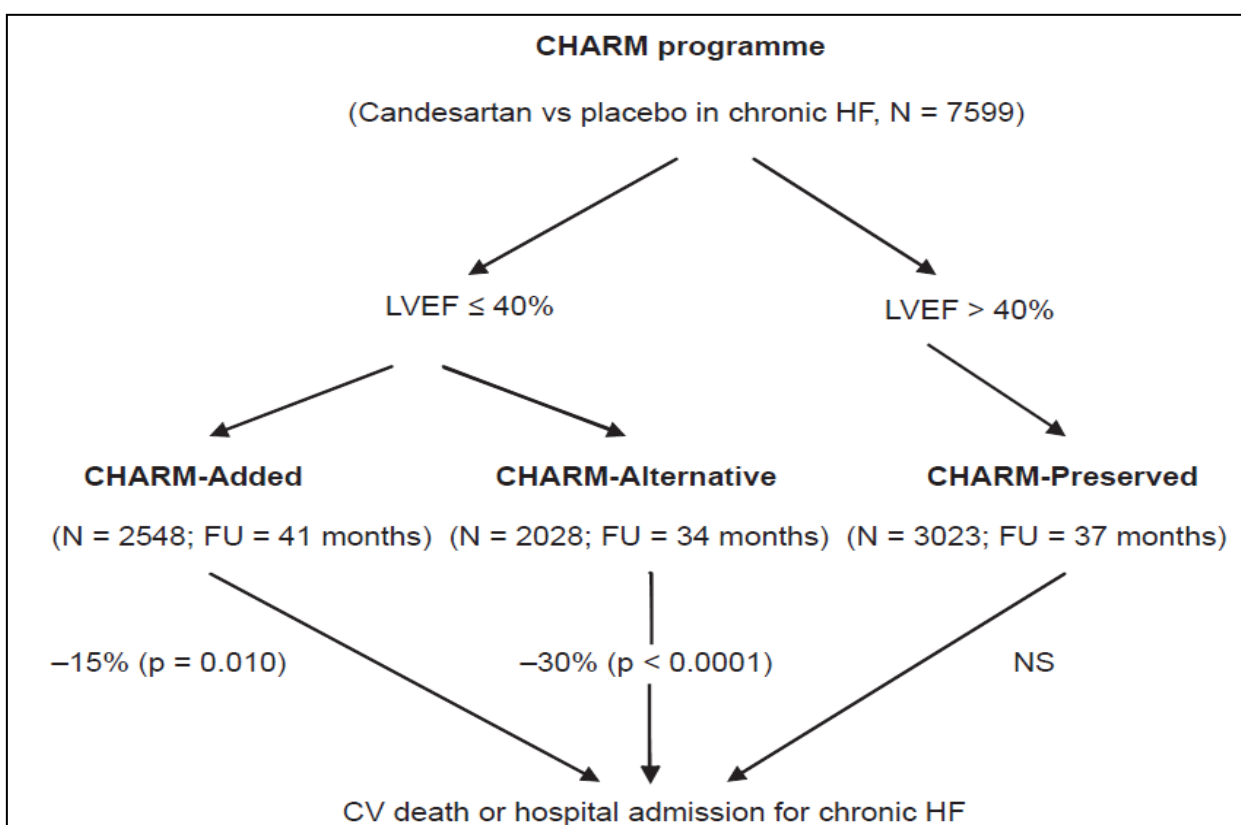
Tableau VIII. Tableau récapitulatif des différentes études PK du candesartan

Etude clinique dans une population spécifique	Résultats
Volontaires sains	<p>-Modèle à 1 compartiment</p> <p>-Jour 1, dose unique : Clairance apparente de 0.25 L/h/kg et $t_{1/2}$ de 3.5 h</p> <p>-Jour 8, doses multiples : Clairance apparente de 0.2 L/h/kg et $t_{1/2}$ de 4 h</p>
Insuffisance rénale et hémodialyse	<p><u>Insuffisance rénale</u> : Par rapport aux patients avec une fonction rénale normale :</p> <p>-Augmentation significative du temps de demi-vie et du seuil de concentrations minimales en IC sévère</p> <p>-AUC significativement plus élevé en IC modérée à sévère</p> <p><u>Hémodialyse</u> :</p> <p>-Modèle à 2 compartiments</p> <p>-Poids et âge : covariables significatives pour la CLm</p> <p>-Poids : covariable significative pour le Vd</p> <p>-Paramètres PK (Tableau VI)</p>
Insuffisance hépatique	<p>-Insuffisance hépatique légère : Augmentation non significative de Cmax et AUC</p> <p>Insuffisance hépatique modérée à sévère : Augmentation significative de Cmax et AUC</p>
Hypertension	<p>-Modèle à 2 compartiments</p> <p>-Age : covariable significative pour la CL</p> <p>-Age : et poids covariables significatives pour le Vd</p>

2.4.2. Etudes cliniques en IC

CHARM

Le CHARM (*Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity*) est un programme comportant trois essais cliniques distincts randomisés et en double aveugle (Added, Alternative, Preserved) menés en parallèle dans le but de comparer le candesartan au placebo (Figure 6). En effet, chaque essai a été élaboré indépendamment pour déterminer si l'addition du candesartan à d'autres traitements réduirait le risque d'hospitalisation et de mort cardiovasculaire chez des patients atteints d'IC chronique (48).



HF: Heart failure, CV: Cardiovascular, NS: Not significant, FU: Follow-up

Figure 6. Diagramme du programme CHARM avec les principaux résultats (48)

CHARM-Added

L'étude CHARM-Added a recruté 2548 patients ayant un FEVG de 40%, et recevant un inhibiteur de l'ECA en combinaison avec candesartan ou placebo. Au cours de la période de

suivi de 41 mois, le groupe recevant le candesartan a présenté un plus faible taux d'hospitalisation et de mortalité cardiovasculaire (résultat primaire) par rapport au groupe placebo (15 % de réduction, $p = 0,010$), prouvant ainsi l'efficacité de l'association du candesartan avec un inhibiteur de l'ECA dans le traitement de l'IC chronique avec FEVG réduite (77).

CHARM-Alternative

Le blocage du SRAA est vital chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique. Cependant, un grand nombre de patients sont intolérants aux inhibiteurs de l'ECA, c'est pour cela qu'il est important d'envisager un traitement alternatif par les ARBs. Pour valider cette hypothèse, l'étude CHARM-Alternative a été menée auprès de 2028 patients intolérants aux inhibiteurs de l'ECA (toux, hypotension ou dysfonction rénale) et présentant une FEVG à 40%. A la fin de la période de suivi de 34 mois, cette étude a démontré un taux d'hospitalisation et de mortalité cardiovasculaire moins important dans le groupe de traitement actif par candesartan que dans le groupe placebo (réduction de 30 % après ajustement, $p < 0,0001$), tout en étant bien toléré. L'étude CHARM-Alternative a donc prouvé que le candesartan peut être une alternative efficace et sûre aux inhibiteurs de l'ECA si ceux-ci ne sont pas tolérés par un patient atteint d'insuffisance cardiaque chronique (78).

CHARM-Preserved

La stratégie de prise en charge de l'IC chronique avec FE préservée n'est pas encore clairement établie. Il était donc important de mener une étude pour tenter de savoir si le candesartan peut être considéré comme un médicament efficace dans le traitement de l'IC chronique avec FE préservée. En tenant compte de cette considération, l'étude CHARM-Preserved a été menée auprès de 3023 patients. Au bout de 37 mois de suivi, l'administration du candesartan en association avec le traitement standard (bêta-bloquants pour 56 % et inhibiteurs de l'ECA pour 20 %) avait un effet positif sur le taux d'hospitalisations (réduction de 16 %, $p = 0,047$) comparé au placebo, mais son effet sur la mortalité cardiovasculaire était non significatif. L'essai CHARM-Preserved a montré que l'ajout d'un ARB n'apporte pas une amélioration significative au niveau de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires associées à l'insuffisance cardiaque chronique avec FE conservée (79).

CANDIID

L'objectif de cette étude était d'évaluer les effets du candesartan associé aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (15) sur le NT-proBNP, les marqueurs systémiques de l'inflammation et du stress oxydatif ainsi que sur la régulation du glucose chez des patients atteints d'IC. Pour accomplir cet objectif, 80 patients âgés de 62.5 à 68.4 ans, présentant des symptômes de classe II et III (NYHA) et ayant une fraction d'éjection moyenne de 27,1 (\pm 7,3 %) ont été recrutés, pour participer à une étude multicentrique randomisée à double aveugle avec 2 groupes parallèles. En effet, les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir du candesartan titré jusqu'à 32 mg une fois par jour ou un placebo pendant 24 semaines. Les patients devaient recevoir également une dose optimale et stable d'inhibiteurs de l'ECA et de bêta-bloquants pendant au moins 3 mois.

En conclusion, cette étude a montré que l'ajout du candesartan à un inhibiteur de l'ECA et au bêta -bloquant entraîne une diminution significative du NT-proBNP, de la protéine C-réactive à haute sensibilité (hs-CRP) et de la glycémie chez les patients atteints d'IC (80).

CANDIID 2

De nombreuses variantes génétiques ont été associées à l'activité du SRAA et à la pression artérielle. Par conséquent, plusieurs études ont émis l'hypothèse que les SNPs (*Single Nucleotide Polymorphism*) de ces gènes pourraient également moduler la réponse aux antagonistes du SRAA. Le gène codant pour les récepteurs AT1 (AGTR1) a reçu une attention considérable dans les études pharmacogénomiques. Parmi les nombreux SNP AGTR1 existants, la variante A1166C (rs5186), située dans la 3' -UTR (*untranslated region*) d'AGTR1, a été la plus étudiée.

Dans ce contexte, CANDIID 2 a été menée dans le but de valider l'impact d'AGTR1 A1166C sur la réduction des peptides natriurétiques par le candesartan chez les patients atteints d'IC. 300 patients présentant une IC symptomatique et une fraction d'éjection inférieure à 40% ont été recrutés dans 16 sites canadiens pour recevoir du candesartan titré jusqu'à 32 mg. Les principaux critères d'évaluation de l'étude étaient les changements au niveau du NT-proBNP et du peptide natriurétique de type B (BNP) après 16 semaines de traitement par le candesartan. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient des

variations de la masse et de l'activité de la rénine, de l'aldostérone et de la protéine C-réactive à haute sensibilité (hs-CRP). La réduction des paramètres primaires n'était pas associée de façon significative à l'AGTR1 A1166C. Néanmoins, la présence de l'allèle 1166C était associée à une augmentation compensatoire plus importante de l'activité rénine ($p = 0,037$) après 16 semaines de traitement au candesartan et à un effet plus faible sur la concentration en aldostérone ($p = 0,022$) (81).

Tableau IX. Résumé des essais cliniques des ARBs et du candesartan en IC

Essai clinique	Résultats
ELITE	Losartan (ARB) mieux toléré et plus efficace (en termes de réduction de mortalité) par rapport au captopril (ECAi)
ELITE II	-Pas de différence significative au niveau de l'efficacité (en termes de réduction de mortalité) entre le losartan et le captopril -Pronostic négatif chez les patients traités par losartan avec bêta bloquant
Val-HeFT	Diminution significative du taux de mortalité et morbidité dans le groupe de patients recevant le valsartan par rapport au groupe du placebo
CHARM – Added	Diminution significative du taux d'hospitalisation et de mortalité dans le groupe de patients recevant la combinaison de candesartan - ECAi par rapport au groupe du placebo
CHARM – Alternative	candesartan peut être considéré comme alternative sûre et efficace aux ECAi
CHARM – Preserved	candesartan n'a pas prouvé son efficacité dans le traitement de HFpEF
CANDIID	L'ajout du candesartan à un ECAi provoque une diminution significative au niveau du NT_proBNP (biomarqueur pharmacologique) et hs-CRP (biomarqueur d'inflammation)
CANDIID II	-Pas de relation significative entre l'allèle AGTR1 A1166C et la réduction des peptides natriurétiques -Association significative entre la présence de l'allèle AGTR1 A1166C et l'activation compensatoire du SRAA

Chapitre 3 : Modélisation pharmacocinétique de population des médicaments

3.1. Contexte général

La pharmacocinétique de population est une discipline de la pharmacologie clinique qui vise à évaluer la cinétique du médicament au niveau individuel et populationnel. En utilisant une structure hiérarchique, la modélisation pharmacocinétique de population, effectuée par des modèles non linéaires à effets mixtes, a été proposée pour caractériser de façon quantitative les paramètres pharmacocinétiques moyens (typiques) ainsi que la variabilité interindividuelle et résiduelle en termes d'exposition au médicament au sein d'une population (82).

La modélisation pharmacocinétique de population est habituellement réalisée à l'aide de logiciels avancés tel que NONMEM qui font appel à des algorithmes mathématiques et statistiques sophistiqués. Ces algorithmes ont pour objet d'analyse un ensemble de données, souvent sous forme de concentrations plasmatiques en fonction du temps, collectées sur un échantillon de patients au sein d'une population, et ce dans le but d'obtenir une estimation des paramètres impliqués dans le modèle (83).

Ce modèle pharmacocinétique est souvent un modèle non linéaire à effets mixtes, dont le sens mathématique et statistique peut être décrit par deux attributs :

-Le terme "non linéaire" indiquant que l'observation prédite par le modèle ne varie pas de façon linéaire avec les paramètres caractérisant le modèle.

-Le terme "effets mixtes" réfère à la façon de paramétrisation fixe et aléatoire du modèle (84).

D'une part, les effets fixes regroupent ceux qui peuvent être complètement contrôlés par le chercheur (par exemple la dose du médicament ou le temps d'échantillonnage), les variables dont une connaissance exhaustive de leurs niveaux est disponible (ex. sexe) et enfin les paramètres du modèle qui ne varient pas d'un individu à l'autre comme la moyenne populationnelle d'un paramètre (84).

D'autre part, un effet est dit aléatoire si son contrôle ou sa connaissance par le chercheur ne peuvent pas être complets et qu'il est mieux de supposer que la variable est la conséquence d'un mécanisme aléatoire. Dans un modèle de population, les effets aléatoires désignent donc les paramètres impossibles à préciser préalablement et qui sont variables d'un individu à l'autre ou d'une occasion à l'autre. En conséquence, cette variabilité est souvent décrite par une distribution probabiliste, dont la variance ou l'écart-type représente l'effet aléatoire estimé par le modèle (84).

L'objectif principal de la plupart des études de modélisation pharmacocinétique est de décrire quantitativement la pharmacocinétique d'un médicament dans une population et d'identifier les différentes sources de variabilité affectant d'une façon significative un paramètre du modèle, afin d'évaluer par la suite la sécurité ou l'efficacité du médicament. Ceci permet notamment de déterminer une sous population spéciale de patients exigeant un ajustement posologique du traitement. Cette étape est souvent effectuée par une procédure statistique, connue sous le nom d'analyse des covariables (85).

En général, le développement d'un modèle pharmacocinétique de population peut être accompli selon les cinq étapes suivantes :

- (i) Exploration des données.
- (ii) Construction du modèle structural qui décrit la variation typique de la concentration du médicament en fonction du temps au sein de la population.
- (iii) Construction du modèle statistique décrivant la variabilité au niveau des concentrations. Cette variabilité se décline en deux sortes : interindividuelle et résiduelle.
- (iv) Construction du modèle de covariables dont le but est d'identifier la variabilité expliquée par les caractéristiques du patient (covariables).
- (v) Validation du modèle.

Chacune de ces étapes sera détaillée ci-dessous (85).

3.2. Analyse exploratoire des données

L'examen approfondi de la base de données, avant d'entamer le processus de modélisation, est l'une des étapes les plus critiques et les plus longues de l'étude. En effet, les données doivent être organisées et soigneusement explorées à l'aide des statistiques descriptives et des évaluations graphiques afin de bien comprendre les particularités de la population analysée et de s'assurer de la pertinence de l'ensemble des données (85). Le tableau X est un exemple d'exploration récapitulative statistique générée pour décrire les caractéristiques des patients. En fait, cette base de données regroupe autant d'hommes que de femmes, tout en couvrant une large variabilité au niveau du poids mais un déséquilibre flagrant dans la variabilité des ethnies, où 98% des patients sont caucasiens. Dans ce cas, les patients hispaniques vont être exclus de l'étude pour ne garder que les caucasiens. De plus, l'exploration du profil de concentrations en fonction du temps d'un patient montre la présence d'une mesure de concentration qui semble aberrante puisqu'elle ne suit pas l'évolution normale des concentrations avec le temps (Figure 7). Ce point doit être éliminé de l'analyse, puisqu'il fournit une information erronée qui peut affecter le modèle développé. La Figure 8 est un autre exemple d'évaluation graphique qui montre une sorte de relation linéaire entre le poids et l'indice de masse corporelle (IMC), indiquant ainsi que les deux covariables vont expliquer la même partie de variabilité dans les paramètres PK, d'où l'importance de choisir une seule de ces deux avant de commencer la modélisation, selon l'intérêt du chercheur ou la pertinence clinique.

En conclusion, les objectifs d'une analyse exploratoire des données sont :

- Comprendre la population analysée en explorant les caractéristiques des patients
- Identifier et exclure les données aberrantes qui pourraient avoir une forte influence sur la qualité de modélisation
- Rechercher des tendances et des relations visibles dans les données qui faciliteront les efforts de modélisation (83)

Tableau X. Statistiques récapitulatives des caractéristiques des patients

Caractéristiques	Donnée
<i>Poids (Kg)</i>	
Moyenne (15)	79.2 (17.3)
Médiane	78.5
Min, max	44.3 – 131.4
<i>n</i>	300
<i>Sexe</i>	
Femme <i>n</i> (%)	167 (55.7)
Homme <i>n</i> (%)	133 (44.3)
<i>Ethnie</i>	
Caucasien <i>n</i> (%)	295 (98.3)
Hispanique <i>n</i> (%)	5 (1.7)

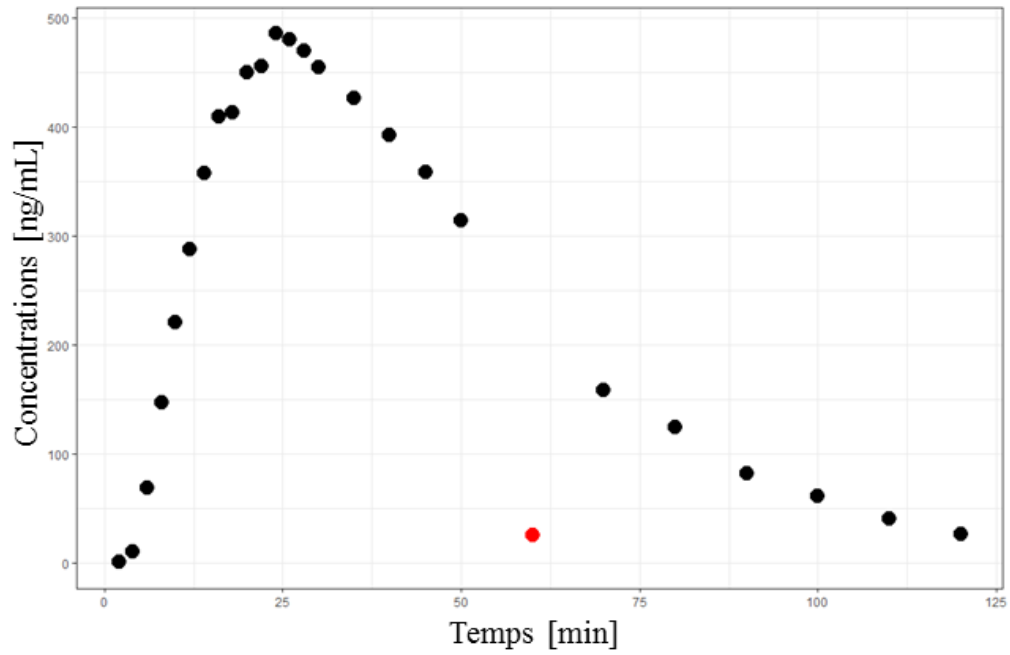


Figure 7. Profil de concentrations en fonction du temps d'un seul patient après l'administration d'une dose extravasculaire

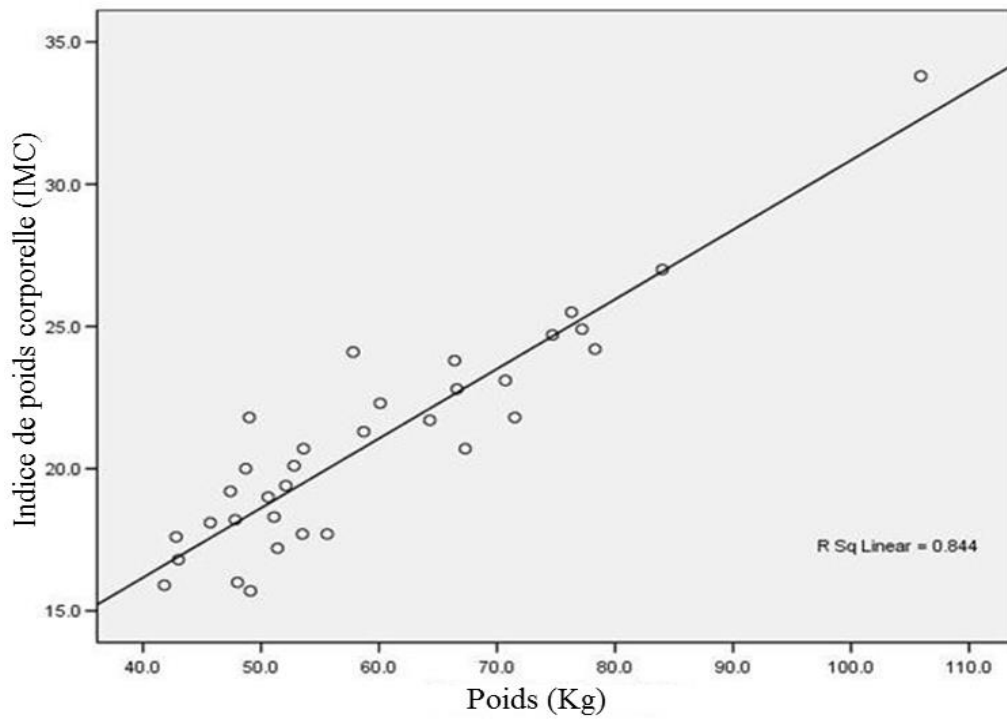


Figure 8. IMC en fonction du poids des sujets (86)

3.3. Modèle structural

Après l'exploration de la base de données, la première étape dans le processus de modélisation consiste à identifier le modèle de base ou structural qui décrit le mieux les données de concentration en fonction du temps sans l'implication des covariables (83).

En général, cette description est effectuée par des modèles compartimentaux, considérant ainsi le corps comme un ou plusieurs compartiments interconnectés et dans lesquels le médicament se distribue d'une façon homogène. Il est possible d'avoir une idée du nombre approprié de compartiments à utiliser en traçant les concentrations en fonction du temps sur une échelle semi-logarithmique (85). En effet, chaque phase linéaire distincte dans la partie de distribution et d'élimination des concentrations doit être représentée par un compartiment (Figure 9). Les modèles compartimentaux peuvent être décrits (paramétrés) en termes de constantes de vitesse ou, de préférence, en termes de volumes et clairance (CL) comme illustré dans la Figure 10 (85).

Pour commencer la modélisation, un plan d'attaque consiste à essayer une variété de modèles structuraux, selon la base de données, avec différents modèles d'absorption (si le médicament est administré par voie extravasculaire) et à choisir le meilleur modèle en examinant des critères statistiques tels que la fonction objective (84).

Ce critère est défini comme étant une fonction quadratique qui doit être minimisée pendant le processus d'estimation des paramètres pour obtenir une bonne prédiction des observations. En effet, le changement de la valeur de la fonction objective à chaque itération dans le processus d'estimation constitue un critère d'arrêt identifiant le point auquel une variation dans les paramètres estimés ne conduit plus à une amélioration substantielle dans la description des observations par le modèle (84). Il existe une version probabiliste à ce critère de minimisation des moindres carrés, connu sous le nom de maximum de vraisemblance, qui cherche à estimer les paramètres en maximisant la probabilité d'obtenir les observations, étant donné les paramètres (83).

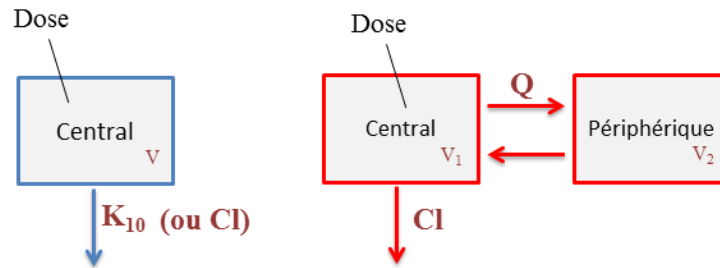
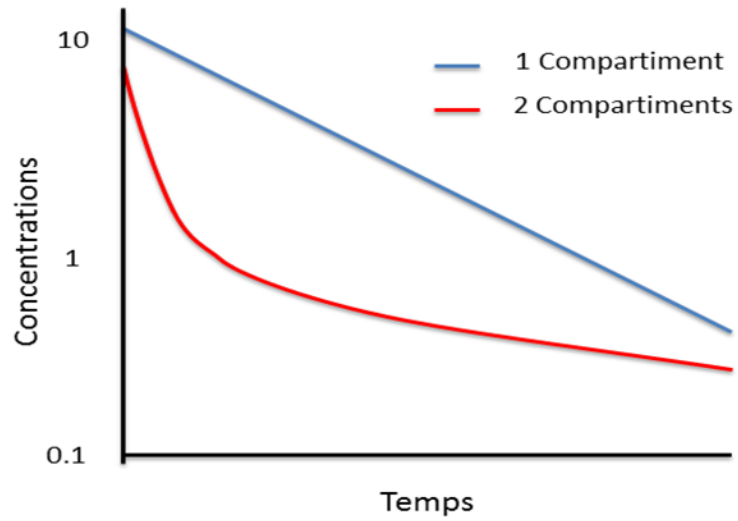


Figure 9. Concentration en fonction du temps en échelle semi-logarithmique

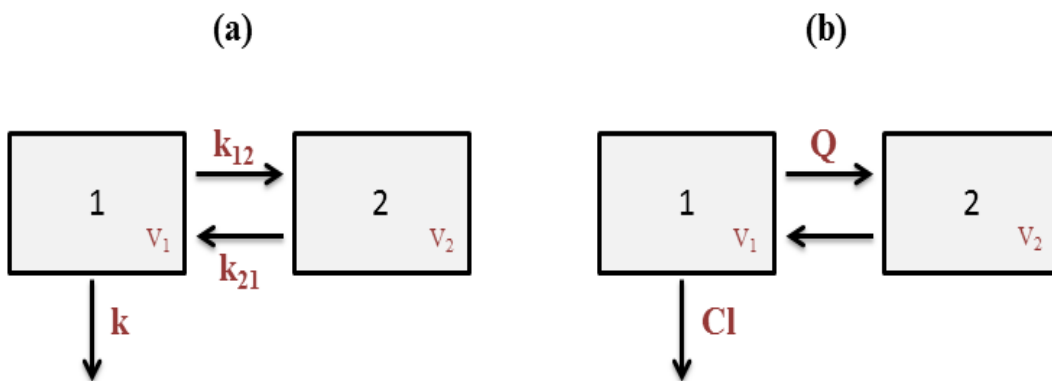


Figure 10. Paramétrisation d'un modèle à 2 compartiments

3.4. Modèle statistique

Le modèle statistique décrit la variabilité existante au niveau des concentrations. En effet, deux sources principales de variabilité peuvent être distinguées dans les modèles pharmacocinétiques de population :

- la variabilité interindividuelle et inter-occasionnelle pour les paramètres PK.
- la variabilité résiduelle (85).

3.4.1. Variabilité interindividuelle (IIV)

Il est naturel qu'un paramètre pharmacocinétique ne puisse être constant pour tous les individus. En effet, la valeur individuelle d'un paramètre (θ) est exprimée par sa valeur moyenne (Valeur Typique : TV) dans la population (P_{TV}) à laquelle est associée une certaine variabilité (η), en faisant l'hypothèse communément admise que cette variabilité suit une distribution $N(0, \Omega)$. Ω représente une matrice de variance-covariance dont chaque élément diagonal est la variance d'un paramètre du modèle (ω^2) (Figure 11) (83, 84).

$$\begin{array}{ccc} \omega_{ka}^2 & COV_{ka,Cl} & COV_{ka,V} \\ COV_{ka,Cl} & \omega_{Cl}^2 & COV_{Cl,V} \\ COV_{ka,V} & COV_{Cl,V} & \omega_V^2 \end{array}$$

Figure 11. Matrice variance-covariance des paramètres PK

Dans le cas où les paramètres sont indépendants les covariances correspondantes s'annulent pour former une matrice diagonale. Alors qu'en présence d'une corrélation, une matrice complète est utilisée (Figure 12) (83).

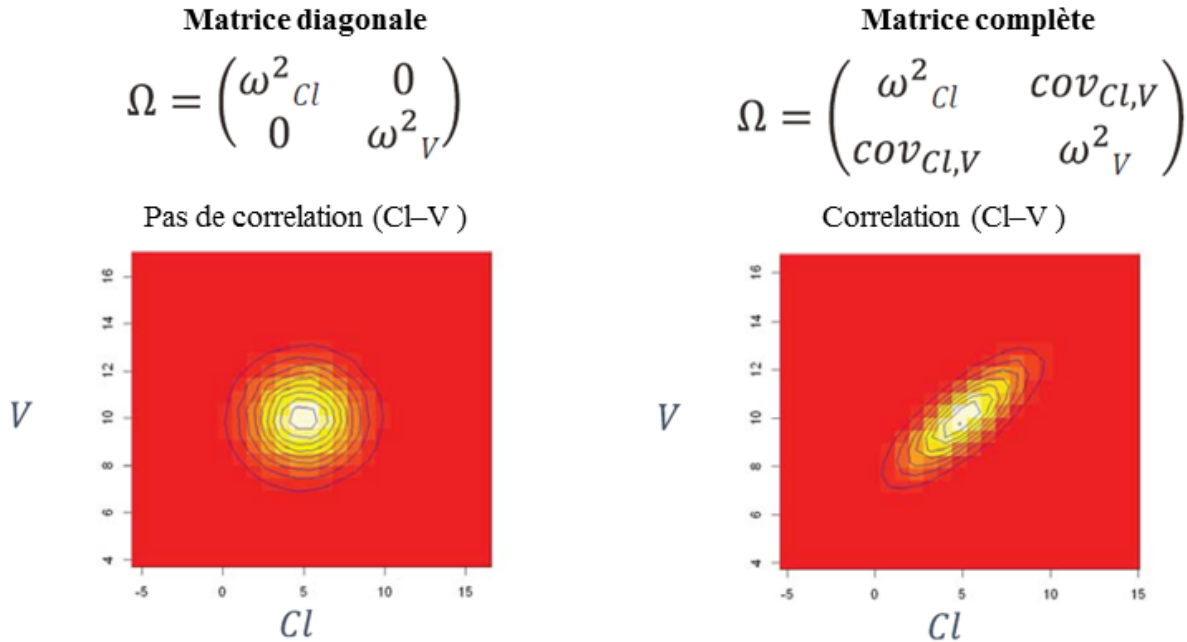


Figure 12. Les différents types de matrices selon la présence ou l'absence de corrélation entre les paramètres.

Cette variabilité peut être modélisée sous différentes formes : additive, proportionnelle et exponentielle.

Forme additive

Un modèle additif assume que la grandeur absolue de variabilité reste la même, quelle que soit la valeur du paramètre modélisé.

Ce modèle est représenté par l'équation suivante : $\theta = P_{TV} + \eta$

Forme proportionnelle

Dans ce type de modèle, comme son nom l'indique, la grandeur absolue de variabilité change de façon proportionnelle avec la valeur du paramètre modélisé. Ainsi, le paramètre s'écrirait comme suit : $\theta = P_{TV} * (1 + \eta)$

Forme exponentielle

Les modèles exponentiels de la variabilité interindividuelle sont les plus couramment utilisés dans la modélisation PK. En fait, ces modèles supposent une distribution log-normale des paramètres PK (valeurs toujours positives). Par conséquent, l'équation utilisée est : $\theta = P_{TV} * e^\eta$ (83, 84).

3.4.2. Variabilité inter-occasionnelle (IOV)

Certaines bases de données permettent d'estimer une variabilité existante entre les occasions. En effet, il arrive que chaque patient reçoive le médicament à deux ou plusieurs occasions différentes, chacune séparée par un intervalle de temps suffisant pour que la cinétique du médicament change (85).

3.4.3. Variabilité résiduelle (ϵ_{ij})

Après la considération des variabilités interindividuelles et inter-occasionnelles, toute autre variabilité qui demeure inexpliquée peut être due à une mauvaise spécification du modèle, une erreur de mesure de dosage ou autre, et elle est classée dans la variabilité résiduelle (84).

En d'autres termes, elle correspond à la différence existante entre les concentrations observées (Y) et celles prédites par le modèle (F), après quantification de toutes les sources de variabilité disponibles et explicables ($Y_{ij} = F_{ij} + \epsilon_{ij}$) (83).

ϵ_{ij} est assumé être normalement distribué autour de zéro avec une variance σ^2 , et peut être modélisées en utilisant les formes suivantes :

Tableau XI. Formes les plus fréquentes pour les modèles d'erreurs résiduelles (85)

Données non transformées	$Y_{ij} = F_{ij} + \epsilon_{ij}$
Forme de l'erreur résiduelle	Formule
Additive	$\epsilon_{ij} = \epsilon_1$
Proportionnelle	$\epsilon_{ij} = F_{ij} * \epsilon_2$
Combinée additive et proportionnelle	$\epsilon_{ij} = \epsilon_1 + F_{ij} * \epsilon_2$

3.5. Modèles de covariables

La détermination des covariables expliquant la variabilité interindividuelle est un objectif essentiel de toute analyse de pharmacocinétique de population (87).

Cependant, la présence d'un grand nombre de covariables disponibles pour l'analyse peut augmenter le risque de déterminer des relations significatives alors qu'elles

ne le sont pas (erreur de type I). Ainsi, la première étape dans l'élaboration d'un modèle de covariables consiste à identifier celles à examiner (84). Cette identification se fait d'abord en se basant sur les propriétés pharmacologiques du médicament et les propriétés biologiques du corps. Ensuite, dans le but de sélectionner de façon préliminaire les covariables qui seront testées dans le modèle PK, des tests statistiques univariés et des analyses de corrélation peuvent être effectués sur celles identifiées préalablement. Finalement, les covariables sélectionnées préliminairement seront impliquées dans le modèle en utilisant le processus de sélection séquentielle « forward/backward » pour déterminer les covariables définitives. En effet, dans l'étape « forward », chaque covariable sera ajoutée séparément à l'équation des paramètres pharmacocinétiques. Si les covariables améliorent la valeur minimale de la fonction objective (MFO) avec une valeur associée $p < 0.05$, elles seront retenues dans le modèle final de l'étape « forward ». Par la suite, dans l'étape « backward », chaque covariable retenue sera retirée séparément. Si l'élimination de la covariable hausse la valeur minimale de la fonction objective selon un critère plus strict (valeur $p < 0.001$), la covariable sera retenue dans le modèle final (84, 85).

Les valeurs minimales de la fonction objective (MFO) de deux modèles hiérarchiques sont comparées par un test de rapport de vraisemblance. En effet, ce test assume que la différence entre les deux valeurs minimales de la fonction objective (ΔMFO) suit une distribution de Khi carré (χ^2) avec k degrés de liberté (ddl), où k est le nombre de covariables ajoutés au modèle initial (Tableau XII). La table du χ^2 (Tableau XIII) indique par exemple que pour un risque de première espèce α à 5% et un seul ddl (*i.e.* ajout d'une seule covariable supplémentaire) la valeur seuil de χ^2 est de 3.84. Ainsi, avec l'inclusion d'une covariable additionnelle au modèle initial, une $\Delta MFO \geq 3.84$ désignerait que le 2ème modèle est meilleur que le 1er et la covariable doit être retenue dans le modèle (83).

Tableau XII. Comparaison de deux modèles

Modèle	Nombre de covariables dans le modèle	Fonction Objective
Modèle initial	p	MFO ₁
2 ^{ème} modèle	$p+k$	MFO ₂

Tableau XIII. Table de Khi carré

α	0.05	0.01	0.001
ddl			
1	3.84	6.63	10.83
2	5.99	9.21	13.82
3	7.81	11.34	16.27

3.6. Validation du modèle

La validation des modèles est une étape critique ayant une place importante dans les recommandations des autorités règlementaires du médicament, puisque ces modèles peuvent affecter le choix des régimes posologiques. Cependant, pour le moment, il n'y a pas de consensus sur une approche idéale et unique pour la validation des modèles PK. En effet, la validation dépend de l'objectif de l'analyse et la subjectivité joue ainsi un rôle important dans l'interprétation des résultats.

Présentement, deux types de validation, externe et interne, sont largement utilisés dans les études de pharmacocinétique de population et seront discutées ci-dessous (88).

3.6.1. Validation externe

La validation externe consiste à appliquer le modèle développé à une nouvelle base de données collectée sur un autre échantillon de patients. Cette méthode est considérée la plus rigoureuse pour tester et valider un modèle (89).

3.6.2. Validation interne

La validation interne peut être effectuée par des méthodes d'évaluation basiques comme les graphiques diagnostiques et l'erreur relative standard, ou avancées telles que l'inspection visuelle prédictive et le bootstrap (89).

3.6.2.1. Graphiques diagnostiques

Ces graphiques permettent d'évaluer la performance du modèle en examinant les nuages de points des concentrations observées en fonction des concentrations individuelles prédites (IPRED) ou des prédictions du patient typique dans la population (PRED), et des résidus (RES) en fonction du temps ou des PRED (84).

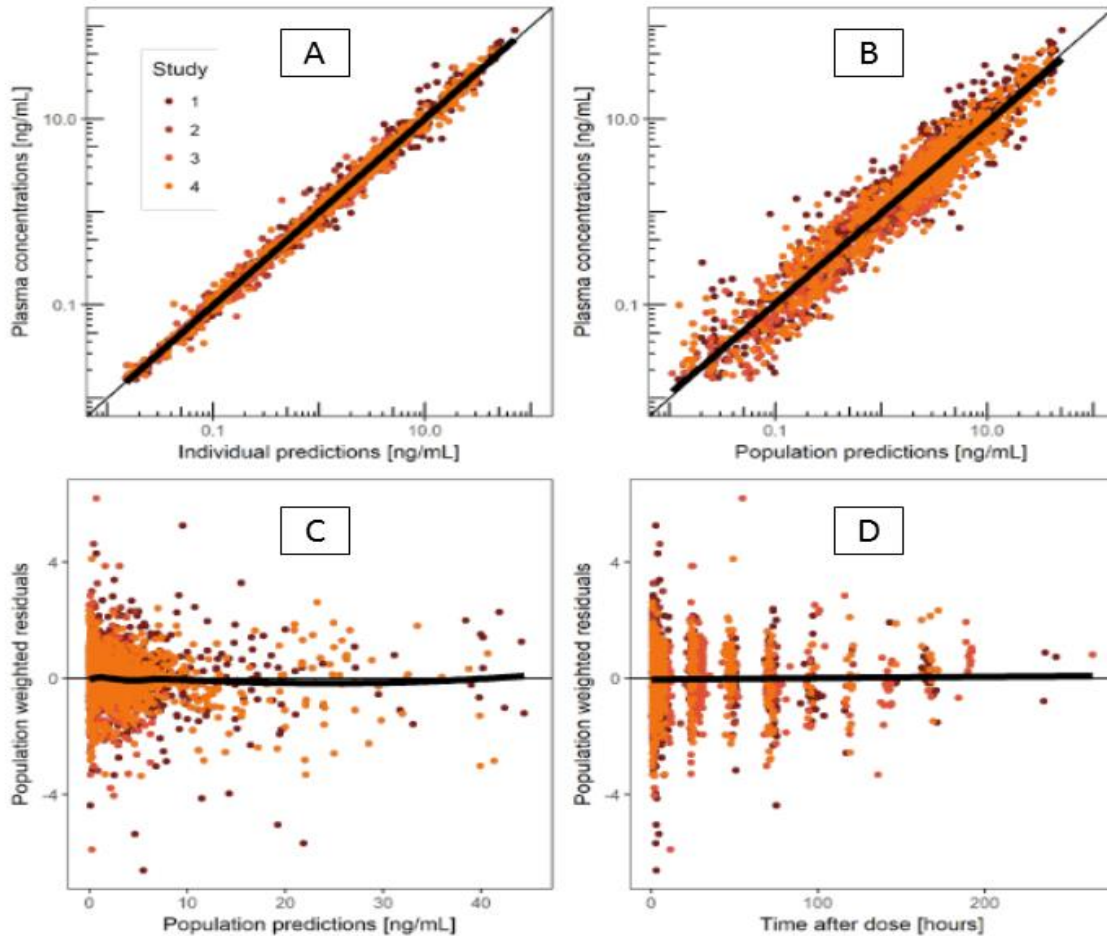
Observations vs PRED ou IPRED

Ces diagrammes illustrent l'adéquation globale du modèle dans un cadre facilement interprétable. En effet, dans le cas d'une description appropriée des données par le modèle, les concentrations prédites du patient typique dans la population (PRED) et les concentrations individuelles seront proches des valeurs observées et tous les points seront distribués tout autour de la ligne d'identité (Figure 13 panneau A et B) (83).

RES vs PRED ou IRES vs IPRED (ou Temps)

Les résidus ou l'erreur résiduelle (RES) sont définis comme étant la différence entre la valeur de concentration observée et prédite par le modèle, tel que mentionné précédemment.

Dans le cas d'une bonne estimation des observations par le modèle, cette différence entre les observations et PRED doit être distribuée d'une façon homogène, aléatoire et sans tendance tout en restant centrée autour de 0 pour n'importe quelle valeur d'estimation et à n'importe quel moment (Figure 13 panneau C et D) (83).



[A] IPRED vs concentrations observés, [B] PRED vs concentrations observés, [C] RES vs PRED, [D] RES vs Temps après la dose. Une ligne de tendance noire est tracée à travers les données (90).

Figure 13. Exemple de graphiques diagnostiques

3.6.2.2. Erreur relative standard (ERS)

L'ERS permet de déterminer la précision relative avec laquelle chacune des estimations des paramètres à effets fixes et aléatoires a été obtenue.

D'une manière générale, les estimations des paramètres à effets fixes dont l'ERS est inférieur à 30 % sont considérées précises, alors que les paramètres à effets aléatoires sont souvent estimés avec moins de précision, faisant que les valeurs inférieures à 40-50 % sont généralement considérées comme suffisamment précises (83).

3.6.2.3. Inspection prédictive visuelle

Cette méthode a été proposée, pour la première fois, par Holford en 2005 pour évaluer la performance du modèle en examinant graphiquement la capacité des simulations d'un modèle d'intérêt à reproduire la tendance générale et la variabilité des données observées. En effet, les données simulées vont être utilisées pour calculer des percentiles qui seront comparés visuellement aux percentiles correspondants des données observées. En général, les percentiles 5, 50 et 95 sont les plus couramment utilisés. L'intervalle entre les percentiles extrêmes (5 et 95) de toutes les données simulées correspond à un intervalle de prédiction (Figure 14) (88).

Un modèle est défini comme ayant une performance prédictive correcte lorsque 90% des observations se trouvent dans l'intervalle de prédiction tout en étant réparties de part et d'autre de la médiane (50^{ème} percentile). Cependant, cette méthode pose plusieurs limitations, entre autres, la subjectivité de l'interprétation, étant donné qu'elle est basée sur une interprétation visuelle et non numérique (91).

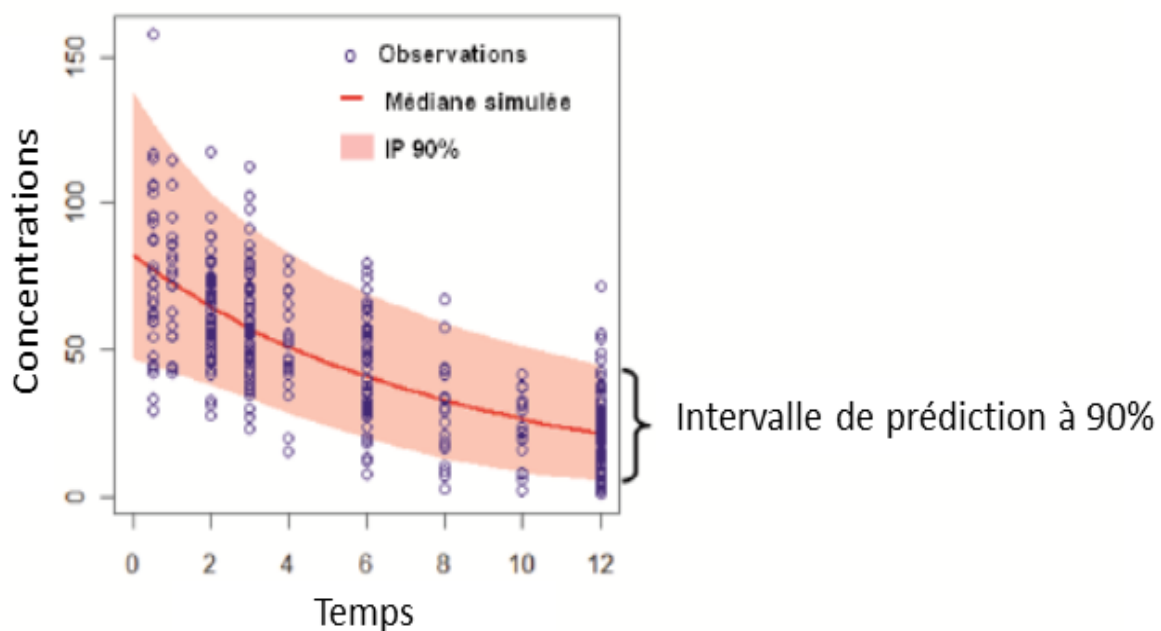


Figure 14. Exemple d'un graphique d'inspection prédictive visuelle (88)

3.6.2.4. Bootstrap

Pour déterminer la robustesse du modèle et évaluer la fiabilité des estimations, la technique de bootstrap est introduite pour calculer l'intervalle de confiance de chaque paramètre (92).

En utilisant le principe de ré-échantillonnage avec remise, cette méthode consiste à créer des jeux de données de différentes combinaisons de patients à partir de la base de données originale. Ensuite, le modèle final est appliqué séparément à chaque échantillon pour ré-estimer les paramètres pharmacocinétiques. À la fin de ce processus, l'intervalle de confiance est calculé à partir des 5^{ème} et 95^{ème} percentiles issus de la distribution des paramètres ré-estimés (92).

Les estimations originales du modèle final sont dites précises et stables dans le cas où les intervalles de confiance sont étroits tout en contenant les valeurs de ces estimations. Les résultats sont généralement présentés sous forme de tableaux (Tableau XIV) ou d'histogrammes montrant la distribution des paramètres (Figure 15) (92).

Tableau XIV. Exemple de résultats de bootstrap

Paramètres	Estimations finales des paramètres	Intervalle de confiance (à 95%) calculé en se basant sur la méthode de bootstrap
CL (L/h)	18.6	13 – 25.3
Vd (mL)	136	101 – 180
Ka (h ⁻¹)	3.69	3.19 – 4.26
IIV _{CL}	0.2	0.15 – 0.25
IIV _{Vd}	0.38	0.29 – 0.42
IIV _{Ka}	0.53	0.45 – 0.67
RV	0.335	0.264 – 0.397

CL : Clearance, Vd : Volume de distribution, Ka : Constante d'absorption, IIV_{CL} : Variabilité interindividuelle au niveau de la clairance, IIV_{Vd} : Variabilité interindividuelle au niveau du volume de distribution, IIV_{Ka} : Variabilité interindividuelle au niveau de la constante d'absorption, RV : variabilité résiduelle

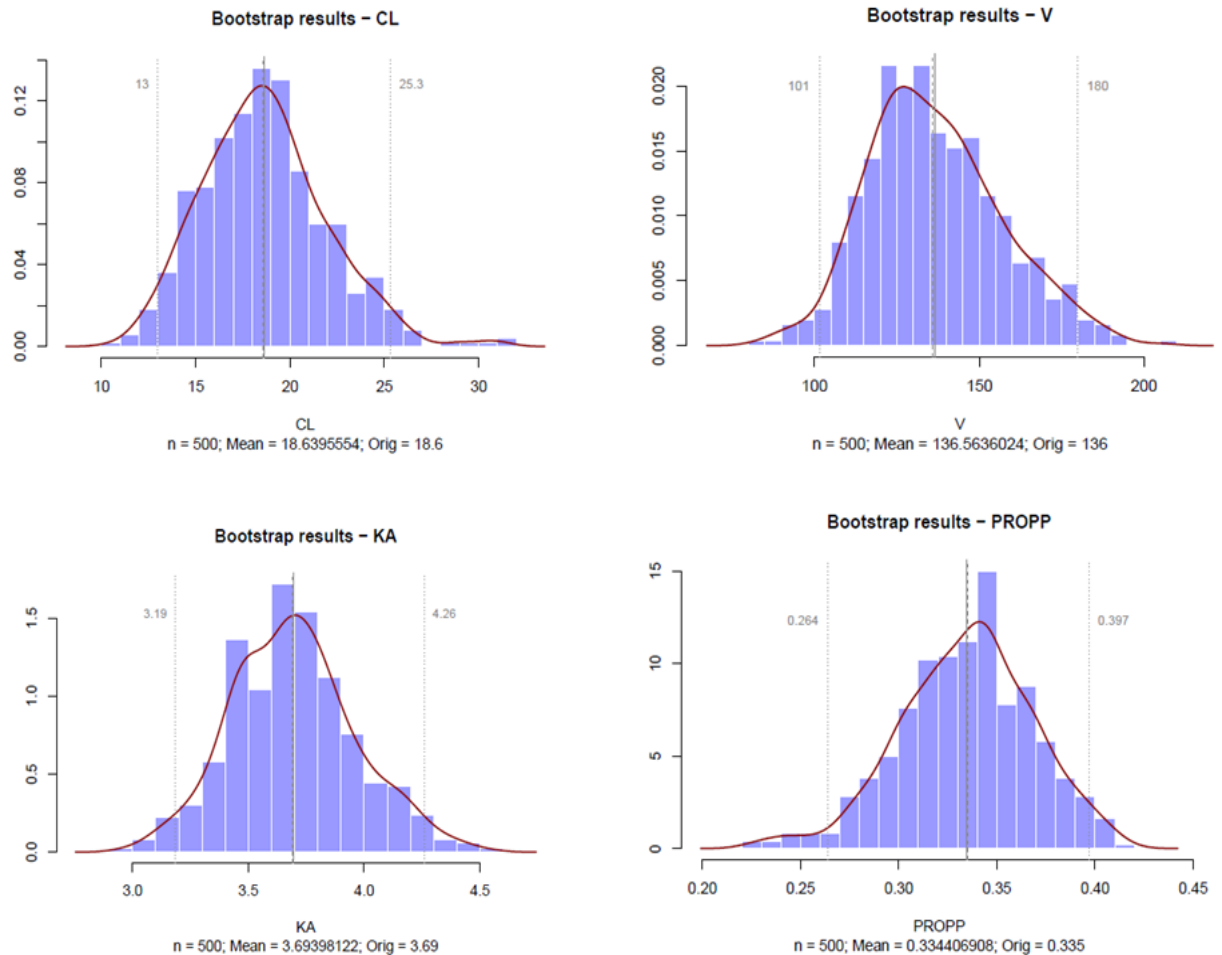


Figure 15. Exemple d'histogramme de la distribution des paramètres suite à une validation par bootstrap

3.7. Logiciel de modélisation

Plusieurs logiciels peuvent être utilisés pour développer un modèle pharmacocinétique populationnel tels que NONMEM, MONOLIX, PHOENIX, MATLAB...

Dans notre étude, la modélisation PK a été effectuée à l'aide du logiciel NONMEM, considéré comme logiciel de référence dans ce domaine (89).

Chapitre 4: Population Pharmacokinetics of Candesartan in Patients with Chronic Heart Failure

L'article présenté dans ce chapitre est en préparation. Il a été corrigé par plusieurs coauteurs et va être soumis bientôt. En tant que premier auteur, j'ai développé le modèle Pop-PK du candesartan, réalisé les simulations, effectué les tests statistiques nécessaires, analysé les résultats et rédigé l'article dans son entièreté.

Les données utilisées dans cette étude ont été récupérées à l'Institut de Cardiologie de Montréal sous la supervision du professeur Simon de Denus.

Les figures présentées et les tests statistiques ont été effectués à l'aide du logiciel R studio.

Journaux visés :

- European Heart Journal of Cardiovascular Therapy
- American Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics

Population Pharmacokinetics of Candesartan in Patients with Chronic Heart Failure

Imad Kassem^{1,3}, Steven Sanche¹, Jun Li^{1,6}, Guillaume Bonnefois⁷, Marie-Pierre Dubé^{2,3,4}, Joël Lavoie³, Jean-Lucien Rouleau^{2,3}, Jean-Claude Tardif^{2,3,4}, Michel White^{2,3}, Jacques Turgeon⁵, Fahima Nekka^{1,6} & Simon de Denus^{1,3,4}

¹Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montreal, Canada

²Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal, Canada

³Montreal Heart Institute, Montreal, Canada

⁴Université de Montréal Beaulieu-Saucier Pharmacogenomics Center, Montreal, Canada

⁵CRCHUM Research Center, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Canada

⁶Mathematical Research Center, Université de Montréal, Montreal, Canada

⁷Syneos Health, Montreal, Canada

Authors of correspondence:

Simon de Denus Tel.: +1 514 376 3330; Fax: +1 514 376 1355; simon.dedenus@icm-mhi.org

Fahima Nekka Tel.: +1 514 343 6973; Fax: +1 514 343 2102; fahima.nekka@umontreal.ca

Abstract

Objective: Heart failure (HF) is a clinical condition that causes pathological changes all over the body affecting hence the pharmacokinetics (PK) of drugs. The aim of this study was to investigate the PK of candesartan in HF patients while examining statistically and clinically significant covariates on estimated clearance using a population pharmacokinetics (Pop-PK) modeling approach.

Methods: Data from a prospective, multicenter, open label, pharmacogenomic study were available for this analysis. Modeling and simulations were conducted using Nonlinear Mixed-Effect Modeling software NONMEM. Preliminary selection of covariates was accomplished using linear regression and ANOVA. Final model development was performed using forward/backward selection approach on the preliminarily selected covariates.

Results: A total of 281 Caucasian patients were included to develop the Pop-PK model. Candesartan data were characterized by a 1 compartment model with first order absorption

and lag time. Weight, age, N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT_proBNP), estimated glomerular filtration rate (eGFR), diabetes, use of furosemide and sex were the preliminarily selected covariates for apparent clearance (CL/F).

The final model developed for apparent clearance is represented by the following equation:

$$CL/F \text{ (L/h)} = 8.63 * (\text{Weight}/82.45)^{0.963} * (\text{eGFR}/74)^{0.56} * (0.682)^{\text{Diabetes}} * \text{EXP}^{0.138}$$

Simulations revealed that an important decrease in oral clearance (>25%) is obtained with the combination of the significant factors retained in the final model (low weight with moderately to severely impaired renal function and diabetic with mildly to moderately impaired renal function). Patients having these combinations in our database were found to achieve comparable concentrations to the rest of patients despite receiving lower doses. They also experienced greater increases in serum potassium compared to other patients, but similar improvements in NT-proBNP.

Conclusion: Weight, eGFR and diabetes are independent predictors of candesartan clearance in patients with stable HF. Considering these factors, a more individualized approach of candesartan dosing is needed in HF patients.

Keywords: Heart failure, Candesartan, Pharmacokinetics, Modeling, Pop-PK

Introduction

Heart failure (HF) affects more than 26 million people worldwide¹. It is a complex clinical syndrome that involves changes in several physiological pathways that can affect other organs such as the kidneys, blood vessels and the liver². The activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) plays a central role in HF physiopathology by causing sodium retention, inflammation, cardiac arrhythmia and fibrosis³. Accordingly, the angiotensin 2 receptor blocker (ARB) candesartan proved to be an effective drug decreasing morbidity and mortality in trials of patients with symptomatic HF⁴. Despite its widespread use in patients with HF, the pharmacokinetics (PK) of candesartan has mainly been studied in healthy and hypertensive individuals.

More specifically, this ARB is administered orally as the prodrug candesartan cilexetil that is rapidly and completely hydrolyzed by carboxyl esterase during its absorption in the intestinal tract to the active metabolite candesartan. Estimated bioavailability for candesartan is 15%. Since this metabolite is highly bound to plasma proteins, its volume of distribution is quite low (0.13 L/h). Candesartan is inactivated to a small extent by hepatic metabolism (CYP2C9) and primarily eliminated unchanged via the urinary and biliary tracts. Indeed, after an oral dose of candesartan cilexetil, approximately 26% of the dose is recovered in the urine as candesartan⁵.

Given that HF induces changes in the function of several organs, including the kidneys, our primary objective in this study is to characterize, using a population approach, the pharmacokinetics of candesartan in HF patients, and to identify covariates that could partly explain interindividual variability in observed clearance. Moreover, as recently underscored by a position statement by European Society of Cardiology (ESC), given the potential sex differences in the pharmacokinetic of drugs, we also investigated candesartan clearance separately in men and women.

Methods

Study Design and Patient's Characteristics

We performed a population pharmacokinetics sub-study of a previously reported prospective pharmacogenomic study. The study design and patient's population have been described in detail previously⁶. A description of the inclusion/exclusion criteria and each study visit is detailed in the supplementary material. Briefly, patients with symptomatic heart failure (left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$ and New York Heart Association functional class II-IV) were recruited at 16 Canadian centers to participate in an open-label nonrandomized study that included 4 visits for titration and an additional 2 visits for treatment (0, 2, 4, 6, 8, 16 weeks). Patients' clinical stability was evaluated (including blood pressure, serum creatinine and potassium), and their candesartan dose was escalated at each titration visit (4, 8, 16, 32 mg once daily) if the previous dose was tolerated. During the first visit, all patients received a dose of 4 mg of candesartan, and after 2 hours, blood samples were collected to measure candesartan concentrations. Pharmacokinetic sampling was then performed at each follow-up visit and timing in regard to the previous dose was dependent on the timing of the study visit.

Cardiovascular biomarkers (N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-ProBNP), B-type natriuretic peptide (BNP), renin mass, renin activity, aldosterone) were measured at baseline and at the end of the study as previously published⁶. Candesartan concentrations were measured using liquid chromatography-mass spectrometry. Plasma concentration measurements ranged from 1.00 to 250 ng/ml. If the concentration exceeded 250 ng/ml, samples were reanalyzed using 10-fold dilution. We limited our investigation to the Caucasian patients included in the study who had at least one candesartan concentration measured within 30 hours after the administration of a documented candesartan dose, and regardless of genomic sampling availability.

Population Pharmacokinetic Analysis

PK Model Development

Pharmacokinetic (PK) modeling was performed with Nonlinear Mixed Effect Modeling software (NONMEM), version 7.3 (GloboMax, ICON Development Solutions, Ellicott City, MD, USA) using first-order conditional estimation with interaction (FOCE-I) algorithm. As a first step, a structural PK model (without covariates) was developed, assuming a log-normal distribution of PK parameters with an exponential interindividual variability:

$$\theta = P_{TV} * EXP^{\eta}$$

where θ (THETA) represents the individual value of the parameter predicted by the model, P_{TV} is the parameter's typical value in the population and η (ETA) representing interindividual variability. PK parameters maximizing the likelihood of the observations were estimated. These observations Y_{ij} are described by the following equation:

$$Y_{ij} = F_{ij} + \varepsilon_{ij}$$

where F_{ij} is the plasma concentration for the i -th subject at time t_j predicted by the model and ε_{ij} (EPSILON) its residual (random) variability. This random effect could be modeled with several forms:

- i. Additive, where the variability remains constant with the concentrations ($\varepsilon_{ij} = \varepsilon_{1ij}$)
- ii. Proportional, where the variability changes proportionally with the concentrations ($\varepsilon_{ij} = F_{ij} * \varepsilon_{2ij}$)
- iii. Mixed, which is the combined form of the two previous cases ($\varepsilon_{ij} = \varepsilon_{1ij} + F_{ij} * \varepsilon_{2ij}$).

After developing this model, the potential role of covariates in explaining interindividual variability in PK parameters was examined.

Twenty-six covariates were considered: sex, age, weight, height, body mass index (BMI), left ventricular ejection fraction, New York Heart Association (NYHA) class, the presence of comorbidities (hypertension, diabetes, atrial fibrillation), the use of concomitant drugs (digoxin, beta blockers, furosemide, spironolactone, lipid-lowering agents), aldosterone level, renin mass, renin activity, B-type natriuretic peptide (BNP), N-terminal proBNP (NT-proBNP), C-reactive protein (CRP), estimated glomerular filtration rate (eGFR),

systolic blood pressure, diastolic blood pressure, serum potassium and CYP2C9 inferred phenotype⁷.

To minimize the potential of type-I error due to the high number of candidate covariates, we performed a preliminary selection of covariates. Since all covariates could be physiologically relevant, their preliminary selection was performed using statistical tests, univariate linear regression applied on continuous covariates as independent variable and $\eta_{PK \text{ parameter}}$ as dependent variable ($p < 0.05$) and ANOVA applied on categorical covariates as independent variable and $\eta_{PK \text{ parameter}}$ as dependent variable ($p < 0.05$).

A stepwise forward-backward selection approach was performed on the preliminarily selected covariates. In the forward selection step, each covariate was separately added to the pharmacokinetic parameter equation. If the covariates improved the objective function with an associated $p < 0.05$, they were retained in the final-forward model. Subsequently, in the backward step, every retained covariate was separately removed from the final-forward model. If the removal of the covariate had worsened the objective function by a stricter criterion ($p < 0.001$) the covariate was retained in the final model.

The final model was used to simulate plasma concentrations of candesartan over 72 hours for each patient. Afterwards, elimination half-life was calculated using log-linear least squares regression analysis of the terminal phase of the simulated concentrations time curve.

Clearance Estimation Based on the Sex of the Patient

In several clinical studies, sex differences in the pharmacokinetics of drugs have been reported⁸. Thus, in our analysis, the structural PK model was also used to estimate the clearance separately for men and women, while examining significant covariates in both cases.

Model Validation

During all steps of model development, the following criteria were assessed to evaluate model adequacy: successful minimization of the objective function, condition number (ratio of the largest to smallest eigenvalues which reflects the stability of the model) less than 1000, relative standard error on PK parameters not exceeding 30% and goodness of fit plots adequacy^{9,10}.

Final model performance was evaluated using visual predictive check (VPC), where 500 replicates of concentrations' simulation were generated for the patients in the original sample: using final parameters' estimates, the median, the 2.5th and 97.5th percentile of simulated concentrations were computed. These percentiles were visually compared to those calculated directly from observed concentrations.

Estimations' precision was examined using the 95% confidence interval obtained with the bootstrap resampling technique. In order to have an accurate calculation of the percentiles for the confidence interval, a minimum of 1000 samples are required¹¹. In this analysis, 1500 datasets of different combination of patients (with replacement) were created from the original dataset. Then, the final model was fitted separately to each sample, and the PK parameters were estimated each time to calculate, at the end of this process, the 95% confidence interval by choosing the 2.5th and 97.5th percentile.

Simulation of Clearance

In order to identify clinically significant covariates, the clearance of patients having specific covariate values was simulated using the final model. For each set of covariate values, we used 1000 replicates to compute the probability of having a change of more than 25% in clearance compared to the typical value estimated in the population. Patients expected to have a change of at least 25% in CL, based on the above, were identified in our database. To examine the effect of such clearance change at the dose level and PK profiles of these patients (with a change of more than 25% in CL), we compared doses they received throughout the study and their plasma concentrations with those observed in the rest of the population using wilcoxon statistical test. Furthermore, we compared in these two populations the effect of candesartan on changes in NT-proBNP, serum potassium,

blood pressure and eGFR. Comparison was performed using generalized linear model (GLM) for changes in NT-proBNP, adjusting for baseline concentrations. Given that the other markers (serum potassium, blood pressure and eGFR) of drug response were measured at multiple timepoints, we used GLM and linear mixed effects model. For these analyses, a $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

In total, 1455 concentrations timepoints collected from 281 patients were used in this analysis. Baseline characteristics of the study population are included in Table 1. Compared to men, women had much lower body weight, height and renin mass at baseline ($p < 0.05$).

Table1: Descriptive statistics of patients' characteristics

Characteristics	n=281	Male (n=233)	Female (n=48)
Women (%)	17.1	0	100
Age (years)	65.6 (10.0)	65.8 (9.9)	64.7 (10.3)
Weight (kg)	84.0 (19.1)	86.6 (18.5)	71.3 (16.8) *
Height (cm)	159.2 (42.6)	161.4 (43.0)	148.1 (39.3) *
BMI	27.3 (9.1)	27.4 (9.0)	26.9 (9.6)
Medical History			
Left ventricular ejection Fraction (%)	29.2 (7.1)	29.3 (7.0)	28.9 (7.7)
NYHA functional class II / III-IV (%)	78.3 / 21.7	77.7 / 22.3	81.2 / 18.8
Ischemic etiology (%)	71.9	76.8	47.9 *
Hypertension (%)	56.2	54.1	66.7
Diabetes mellitus (%)	32.7	33.9	27.1
Atrial Fibrillation (%)	27.0	27.9	22.9
Systolic Blood Pressure	120.0 (16.0)	119.9 (16.2)	120.8 (15.1)
eGFR (mL/min/1.73m ²)	74.2 (22.3)	74.3 (22.6)	68.2 (20.5)
Normal renal function (%)	20.6	22.3	12.5
Mild renal dysfunction (%)	48.4	48.5	47.9
Mild to Moderate renal dysfunction (%)	20.6	20.6	20.8
Moderate to Severe renal dysfunction (%)	10.3	8.6	18.1
Concomitant drugs			
Digoxin (%)	26.0	27.5	18.8
Beta Blockers (%)	93.6	93.6	93.8
Furosemide (%)	71.9	71.2	75.0
Spirolactone (%)	23.1	24.5	16.7
Lipid lowering agents (%)	84.7	86.7	75.0 *
Potassium supplements (%)	11.7	11.6	12.5
Biomarkers			
NT-proBNP (ng/L)	1291.9 (1818.1)	1182.3 (1568.2)	1822.0 (2684.4)
hs-CRP (mg/L)	4.1 (8.6)	3.8 (8.0)	5.7 (10.7)
Renin mass (ng/L)	140.3 (238.7)	148.7 (243.0)	99.6 (215.0) *
Aldosterone (ng/L)	180.6 (105.6)	177.7 (107.0)	194.5 (98.7)

Data presented as mean (sd) or %

Characteristics of 281 patients included in the study

BMI: body mass index. NYHA: New York Heart Association, eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate, NT-proBNP: N-terminal proBNP, hs-CRP: High-sensitive C-reactive protein, sd: standard deviation

Statistical analysis performed with Wilcoxon test, t.test, and Chi Square test; *p < 0.05

Normal renal function: $eGFR \geq 90$ ml/min/1.73 m²

Mild renal dysfunction: $60 \leq eGFR < 90$ ml/min/1.73 m²

Mild to moderate renal dysfunction: $45 \leq eGFR < 60$ ml/min/1.73 m²

Moderate to severe renal dysfunction: $eGFR < 45$ ml/min/1.73 m²

After examining the pairs plots (Supplementary material), a significant correlation was found between weight, BMI and height as well as between renin mass and renin activity, BNP and NT-proBNP, systolic and diastolic blood pressure. Consequently, weight, renin mass, NT-proBNP, and systolic blood pressure were kept with the remaining of covariates of the study. Candesartan concentration data were best described by a 1 compartment model with first-order absorption. Adding absorption lag time in the model improved model fit, as shown by a significant decrease in objective function ($p < 0.05$). Since the drug was given orally, the following apparent PK parameters were estimated: clearance (CL/F), volume of distribution (Vd/F) and absorption constant (Ka). Residual variability was modeled according to a mixed error model as it was the best fitting error model. The use of full variance-covariance matrices on individual PK parameters did not lead to a significant reduction in objective function; thus, diagonal matrices were used.

In this structural model, the inter-individual variability of candesartan apparent clearance was estimated to be 47.7%.

In the preliminary selection of covariates, graphical examination and univariate statistical tests revealed a significant relationship between estimated clearance and the following covariates: weight, age, NT-proBNP, eGFR, diabetes, use of furosemide and sex.

The stepwise forward-backward approach was applied on these covariates and results for the univariate developed models are presented in Table 2.

Table 2: Univariate models of oral clearance developed in the forward step

CL/F models	OF	ΔOF	Significance
Structural model			
$CL/F = \theta_1 * EXP^{\eta_1}$	12139.791		
Covariate univariate models			
$CL/F = \theta_1 * (Weight/82.45)^{0.5} * EXP^{\eta_1}$	12118.545	-21.246	Yes
$CL/F = \theta_1 * (eGFR/74)^{0.6} * EXP^{\eta_1}$	12109.562	-30.229	Yes
$CL/F = \theta_1 * (Age/66.26)^{0.7} * EXP^{\eta_1}$	12140.033	-0.242	No
$CL/F = \theta_1 * (NT_proBNP/726)^{0.8} * EXP^{\eta_1}$	12140.923	+1.132	No
$CL/F = \theta_1 * \theta_9^{Furosemide} * EXP^{\eta_1}$	12134.016	-5.775	Yes
$CL/F = \theta_1 * \theta_{10}^{Diabetes} * EXP^{\eta_1}$	12131.686	-8.105	Yes
$CL/F = \theta_1 * \theta_{11}^{Sex} * EXP^{\eta_1}$	12126.904	-12.887	Yes
Final forward model			
$CL/F = \theta_1 * (Weight/82.45)^{0.5} * (eGFR/74)^{0.6} * \theta_9^{Furosemide} * \theta_{10}^{Diabetes} * \theta_{11}^{Sex} * EXP^{\eta_1}$			

CL: Clearance, F: Bioavailability, θ_1 : Typical value of clearance, η_1 : Apparent clearance inter-individual variability,

OF: Objective Function, [$\theta_5 - \theta_8$]: NONMEM estimated scaling factor for continuous covariates,

ΔOF: Difference in objective function between structural and covariate univariate model,

[$\theta_9 - \theta_{11}$]: NONMEM estimated proportionality constant for categorical covariates,

Furosemide = 0 (No), 1 (Yes), Diabetes = 0 (No), 1 (Yes), Sex = 0 (Male), 1 (Female) Yes: The introduction of the covariate improved the objective function with a significant decrease in objective function ($p < 0.05$)

No: The introduction of the covariate did not improve the objective function with a significant decrease in objective function.

Weight, eGFR, diabetes status, the use of furosemide and sex were selected in the forward process since their inclusion in the model decreased the objective function by more than 3.841 for 1 degree of freedom ($p < 0.05$). After the backward step, use of furosemide and sex were removed since their exclusion from the model did not increase the objective function by more than 7.864 for 1 degree of freedom giving rise to the final model for oral clearance:

$$CL/F (L/h) = \theta_1 * (Weight/82.45)^{0.5} * (eGFR/74)^{0.6} * (\theta_{10})^{Diabetes} * EXP^{\eta_1}$$

These three covariates explain 10.6% of the inter-individual variability of apparent clearance estimated in the structural model (47.7%).

PK parameters estimated for the final model are summarized in Table 3. Moreover, an elimination half-life of 6.2 hours (range 4-18h) was obtained.

Table 3: Parameter estimates of the final population pharmacokinetic model

Model parameters	Estimates	RSE (%)
CL/F - θ_1 (L/h)	8.63	4
Vd/F - θ_2 (L)	12.5	10
Ka - θ_3 (h ⁻¹)	0.131	6
T _{LAG} - θ_4 (h)	0.165	3
Covariates effect		
Weight effect on CL/F - θ_5	0.963	15
eGFR effect on CL/F - θ_6	0.56	18
Diabetes effect on CL/F - θ_{10}	0.682	8
Inter-individual variability		
CV _{CL/F} (%)	37.1	7
Residual variability		
σ^2 (additive)	5.5	20
σ^2 (proportional)	0.418	3

RSE: Relative Standard Error, CL: Clearance, F: Bioavailability, Vd: Volume of distribution, Ka: Absorption constant, T_{LAG}: Lag time

θ_1 : Candesartan clearance value in the population for a mean weight of 82.45 kg and a mean eGFR of 74 mL/min/1.73 m², CV: Coefficient of variation, σ^2 : Residual error variance

Clearance Estimation Based on the Sex of the Patient

Using our structural model, apparent clearance was estimated to be 7.96 L/h in men versus 5.9 L/h in women ($p < 0.01$). After examination of the covariates, by the same procedure (forward/backward), weight, eGFR and diabetes were also found to be significant for men, but no variables reached statistical threshold in women.

Model Evaluation

Goodness of fit

Goodness of fit plots for the final PK model are shown in Figure 1. In these plots, it can be observed that the blue tendency curve is close to the black identity line, indicating that there is no significant departure from the identity line between observed and predicted concentrations. Furthermore, on the right-hand side, conditional weighted residuals (CWRES) appear to be centered around 0 and dispersed approximately in a constant manner with population predictions PRED (or time after dose) and located between [-5; +5]. These diagnostic results support the conclusion that the final model describes adequately the candesartan data collected in heart failure patients.

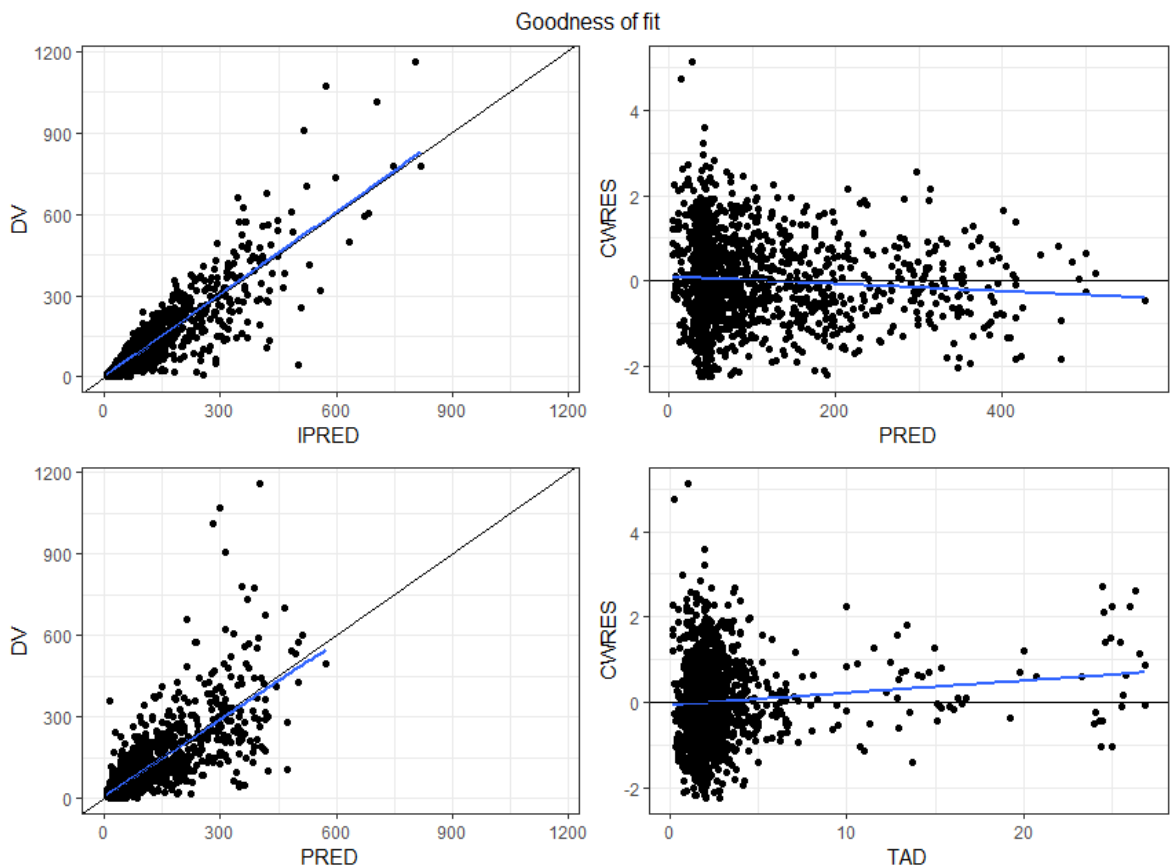


Figure 1: Plots of observations (DV) versus individual predictions (IPRED) or population predictions (PRED) (left-hand side), and conditional weighted residuals (CWRES) versus population predictions or time after dose (TAD) (right-hand side). A blue tendency line is drawn through the data, and an identity line is represented in black.

VPC

Since the majority of observations were measured between 0 and 4h post-dose (Figure 2), the calculation of the median, percentiles 2.5 and 97.5 after 4 hours was not possible due to lack of observations. Therefore, the final model performance was evaluated with a VPC performed between 0 and 4h post-dose (Figure 3). In this time range, the observed concentrations (solid line) are within the prediction interval (blue shade). Thus, the observation distribution is consistent with that of predictions.

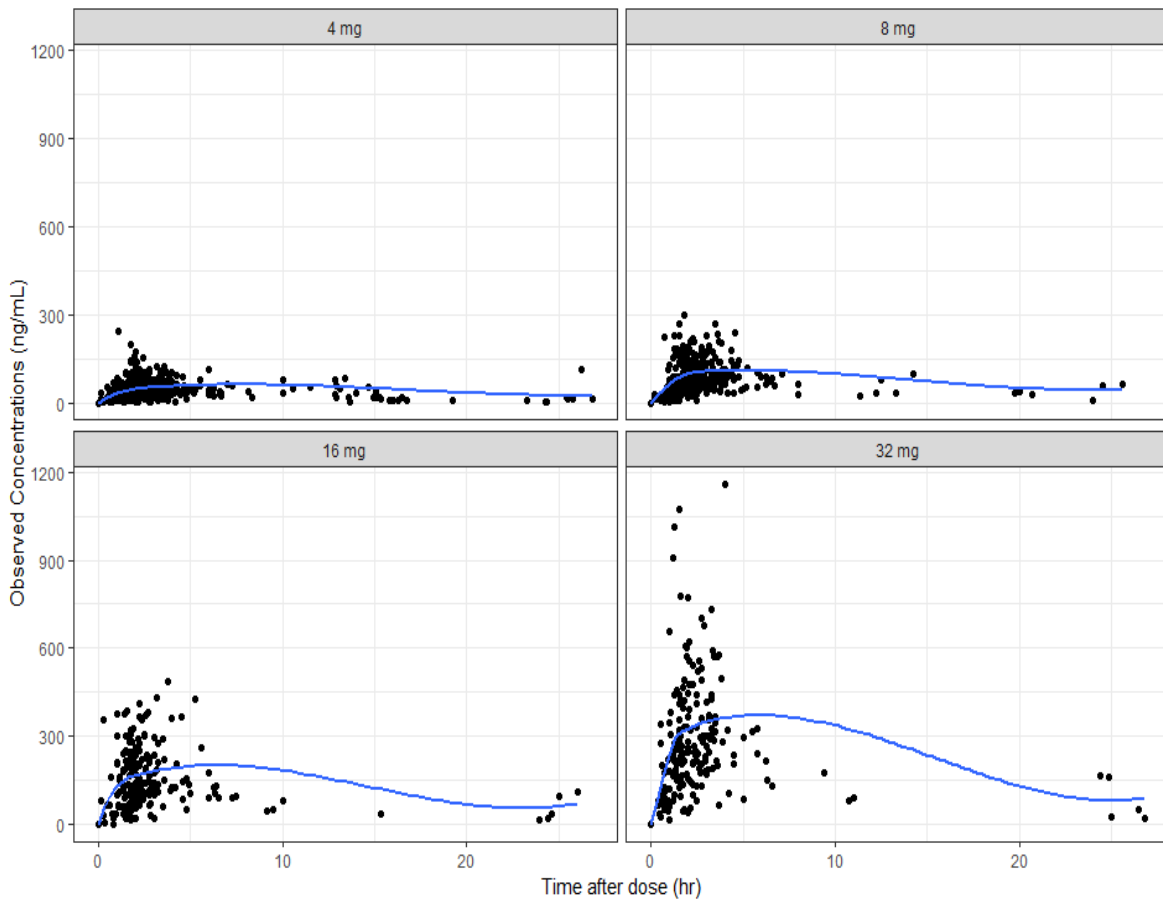


Figure 2: Observed concentrations over time after dose stratified by dose

TAD: Time after dose (hours)

Blue tendency curve is drawn through the data

Majority of concentrations' measurements performed between 0 and 4 hours post-dose.

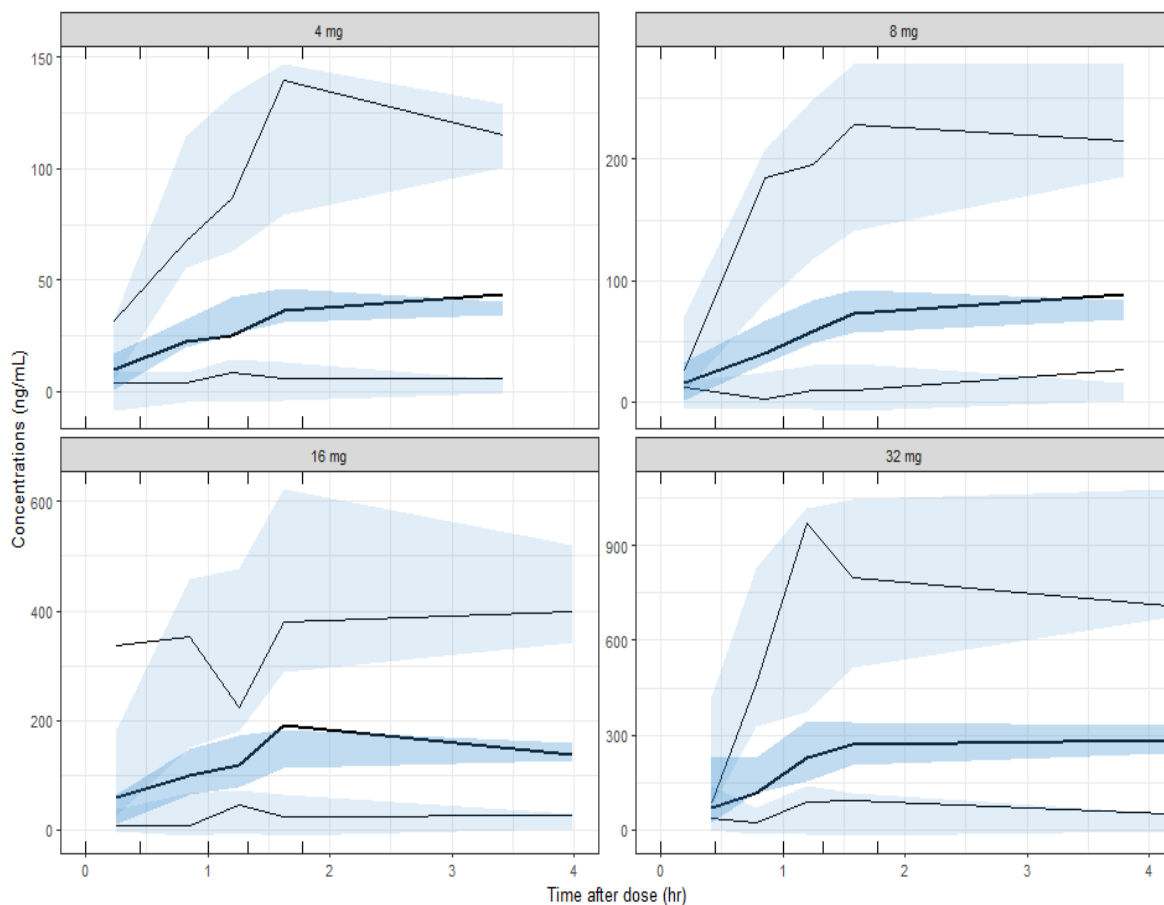


Figure 3: Visual predictive check stratified by dose and performed between 0 and 4 hours post-dose. Black solid lines represent (from bottom to top) the 2.5th, 50th and 97.5th percentiles of the observations. Blue areas refer (from bottom to top) to the 95% confidence intervals for the same percentiles, as predicted by the model.

Bootstrap

Bootstrap resampling results are summarized in Table 4. PK parameter values estimated in the final model are within 15% of the mean parameters' estimates obtained from bootstrap samples. Furthermore, PK parameters' confidence intervals are narrow and contain final model estimations. Thereby, these latter were considered to be precise.

Table 4: Bootstrap results and parameter estimates of the final population PK model

Parameters	Final model estimations	Bootstrap mean	95% CI
CL/F	8.63	8.60	7.89 – 9.42
V/F	12.5	12.10	8.52 – 16.80
Ka	0.131	0.129	0.109 – 0.153
T _{LAG}	0.165	0.205	0.049 – 0.387
Weight effect on CL/F - θ_2	0.963	0.955	0.642 – 1.250
eGFR effect on CL/F - θ_3	0.56	0.56	0.36 – 0.77
Diabetes effect on CL/F - θ_7	0.682	0.679	0.556 – 0.805

CI: Confidence Interval, CL: Clearance, F: Bioavailability, Vd: Volume of distribution, Ka: Absorption constant, T_{LAG}: Lag Time

Simulation of Clearance

The final model was used to simulate clearance for patients having the following covariate values: being diabetic, weighing 60 kg, 70 kg, 90 kg, having an eGFR of 45, 60 mL/min/1.73 m² or a combination of these. The changes to the typical clearance are summarized in Figure 4. A change of $\pm 25\%$ was not considered clinically relevant and is represented as the blue zone in Figure 4. The numbers outside this zone represent the probability of having a clinically significant change in CL. Indeed, by simulating diabetic patients, patients with a weight of 60 kg, and an eGFR of 45 mL/min/1.73 m², there was, respectively, a 90%, 65% and 42% probability that clearance of candesartan will decrease by more than 25%. On the other hand, for the remaining covariate values explored in these simulations, the effect was not clinically relevant.

We also evaluated how the combination of these factors could influence clearance. Given that diabetic patients are most often overweight, a combination of a diabetic with low body weight was not examined. For example, in the current study, only 3 patients were found to be diabetic with low body weight. For the 2 cases of covariate combinations that were simulated, a high probability of having a clinically significant change in clearance was observed.

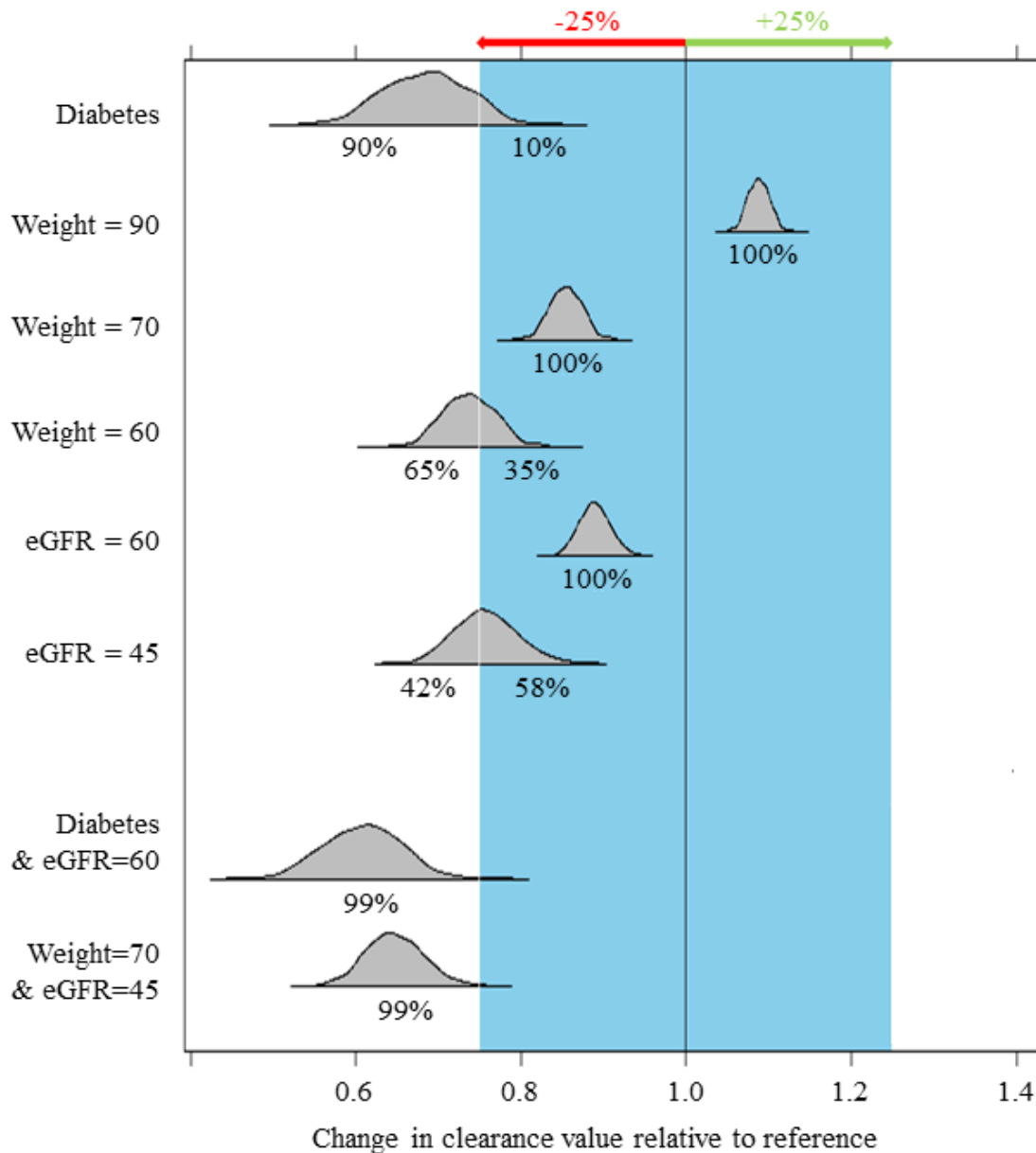


Figure 4: Covariates effect on the typical value of clearance

Black solid line in the middle of the blue zone corresponds to the typical value of the clearance estimated in our study population

Blue shaded zone represents a change of $\pm 25\%$ in clearance considered as clinically irrelevant

Numbers outside this zone represent an approximation of the probability to have a change of more than 25% in CL relative to the typical value

Numbers inside this zone represent an approximation of the probability to have a clinically irrelevant effect on CL (less than 25%)

Diabetes: Simulated diabetic patients; Weight_90: Simulated patients weighting 90 kg

Weight_70: Simulated patients weighting 70 kg; Weight_60: Simulated patients weighting 60 kg

eGFR_60: Simulated patients having an eGFR of 60 ml/min/1.73 m²; eGFR_45: Simulated patients having an eGFR of 45 ml/min/1.73 m²

Diabetes & eGFR60: Simulated diabetic patients with an eGFR of 60 mL/min/1.73m²

Weight70 & eGFR45: Simulated patients weighting 70 kg with an eGFR of 45 mL/min/1.73m².

In this study, 43 patients with these combinations of covariates were identified (referred as low-clearance population). The results of the comparison of the doses received throughout visits and the concentrations' measurements, performed between this "low-clearance" population and the rest of the patients, are presented in Table 5. Low-clearance population characteristics are presented in the supplementary material.

Table 5: Comparison of the doses received throughout visits and the concentrations between the specific population and the other patients

Low-clearance population	Total	Time	Mean Dose [mg] (15)	Mean Concentrations [ng/mL] (15)
No	208	Week 0 (2 hours post-dose)	4 (0)	44 (34)
Yes	38		4 (0)	52 (33.3)
No	219	Week 2	4 (0)	41 (25.4)
Yes	41		4 (0)	53 (28.5) *
No	212	Week 4	6.9 (1.8)	76 (54.4)
Yes	35		5.8 (2) *	91 (54)
No	213	Week 6	11.6 (5.2)	115.0 (85.4)
Yes	32		8.7 (5.2) *	107.0 (90.4)
No	204	Week 8	19.4 (11.7)	183.0 (162.4)
Yes	32		14.1 (12.0) *	207.0 (221.0)
No	195	Week 16	19.6 (12.2)	167 (172.0)
Yes	26		15.4 (12.1)	156 (170.4)

Low-clearance population: Patients with a combination of covariates that lead to a reduction of more than 25% in clearance

Statistical analysis performed with Wilcoxon test

*p < 0.01

Two hours after receiving the first dose (4 mg), although no significant difference in the concentrations was observed, the low-clearance population presented a numerically higher candesartan concentration. After two weeks (visit 2), this difference in the concentrations was statistically significant between the two populations, despite patients still receiving the same dose.

At the fourth, sixth and eighth week, there was no statistically significant difference in concentrations, but by that time, the low-clearance population were less likely to have undergone or tolerated dosing titrations, thus receiving lower candesartan doses compared to the rest of the patients. The proportion of patients who completed the study was also lower in the low-clearance population (60.5 %) compared to the other patients (81 %) ($p < 0.05$). At the last visit, although a similar trend in candesartan dosing differences was observed, it was no longer statistically significant.

As for pharmacological response to candesartan, similar changes in NT_proBNP, blood pressure and eGFR values were found between the two populations ($p > 0.05$). However, a greater increase in potassium level was reported in the low-clearance population ($p < 0.05$). Detailed tables regarding these results are presented in the supplementary material.

Discussion

To our knowledge, this is the first study that evaluates the oral clearance of candesartan in patients with chronic heart failure using a population approach. In this analysis, we found that diabetes, weight and renal function are key determinants of candesartan oral clearance. Our results suggest that considering these factors could help individualize dosing of candesartan during titration, while achieving comparable concentrations.

In our study, candesartan data were best described by a 1 compartment model with first-order absorption, mixed error model and absorption lag time. The mean value of oral clearance estimated by the structural model in this population was 7.6 L/h (0.1 L/h/kg, range 1.7 – 22.6 L/h) (7.96 in men and 5.9 L/h in women), which is lower than the value estimated in hypertensive patients (14.1 L/h, range 3.4 – 28.4 L/h)¹² and healthy volunteers (0.2 L/h/kg

range 3.4 – 28.4 L/h)¹³. This reduction in oral clearance could be explained by (i) an alteration of the activity of the nephrons due to a chronic decrease of the renal flow caused by the reduction of cardiac output and/or by (ii) liver congestion, caused by HF¹⁴.

The value of half-life computed in this analysis (6.2 h) is similar to that obtained in hypertensive patients with normal to mildly impaired renal function (6.7 h)¹⁵. However, we were not able to put this value in larger context for 2 reasons:

First of all, this is the first time that candesartan half-life is calculated in heart failure patients so that no comparison was possible to make for the same population. Second, a wide range of half-life values, from 3.5h to 29h, was reported in the literature from PK studies conducted in healthy volunteers and hypertensive patients¹³. This high variability has prevented the establishment of a single value as a reference relative to the half-life value obtained in this study.

In our final model, candesartan oral clearance decreased when weight and eGFR decreased and in diabetic patients. Since candesartan is partly eliminated by the kidney, one should expect that the total clearance will be affected by the eGFR, which is confirmed in our final model. Furthermore, our simulations showed that an important decrease in eGFR is needed to obtain a clinically significant reduction in oral clearance.

Diabetes is a frequent comorbidity in patients with HF. Indeed, it is an important risk factor of adverse cardiovascular events while being associated with a higher incidence of side effects of RAAS modulating drugs, particularly, the risk of hyperkalemia^{16, 17}.

More severe renal dysfunction leading to higher drug concentrations has traditionally been hypothesized to be a key factor behind this association¹⁸. Yet, our simulation results suggest that the impact of diabetes on candesartan clearance goes beyond renal dysfunction. One possible explanation could be that eGFR simply does not perfectly reflect renal function. Another possibility is that by affecting the micro and the macro-circulation, and due to insulin resistance, diabetes could also alter hepatic function and bile flow¹⁹. However, further investigations are required (*e.g.* physiologically-based pharmacokinetics modeling) to better understand how diabetes decreased the clearance of candesartan in heart failure.

Several studies revealed that weight is a significant covariate for different drug clearance²⁰. Furthermore, a recent expert position paper by the European Society of Cardiology on the impact of body mass on clinical events and antithrombotic regimens highlighted that underweight patients are at higher risk of overdose and adverse drug reaction, such as bleeding, following fixed dose intake²¹. In agreement with these results, we found that patients with low body weight are more likely to have a clinically significant reduction in candesartan clearance. These findings support the importance of considering weight in optimizing drug dosing strategies.

As part of this study, we performed simulations to explore the potential impact of the significant factors on the clearance of candesartan. In fact, these simulations revealed a clinically significant reduction in oral clearance (more than 25%) in patients having low body weight with moderately to severely impaired renal function, and in diabetic patients with mildly to moderately impaired renal function. Patients meeting these criteria (referred as “low-clearance population”) were identified and examined in our database (43 patients);

After a single dose (4 mg once daily), no significant difference in concentrations was observed between the low-clearance population and the rest of patients. This could be explained by the fact that these concentration’s measurements were performed only 2 hours after the first dose, and since this drug has a long elimination half-life (6.2 hours), a change in clearance will barely affect the concentrations profiles measured at this time (2h post-dose). Yet, numerical trends were already apparent. After two weeks, steady state was reached and higher concentration levels were observed in the population of patients that combine the specific covariate values, despite similar dose intake. In fact, in these patients, candesartan dosing titrations were not possible to an extent similar to the rest of patients. At the last visit, there was no statistically significant difference in dose or concentration between the two populations of patients. This could be explained by the fact that a lower percentage of patients were able to complete the study (until the last visit) in the low-clearance population (60.5%) compared to other patients (81%) ($p < 0.05$). Therefore, these observations suggest that, in clinical practice, a dosage adjustment could be performed in HF patients presenting these combinations of

factors, or, at least, their status should be more closely monitored (especially the potassium) after initiation of candesartan and during dose titration.

While this hypothesis requires validation, our results could have a significant impact on clinical practice. In HF patients, the majority of drugs are dosed slowly, over several outpatient visits, from a low initial dose, to reach a target dose. Besides, the clinical guidelines put significant emphasis on achieving these doses. Thus, considerable effort is invested in the dose titration process. This process often requires a back and forth between increasing and decreasing the dose to ensure tolerability^{22, 23}.

Our results suggest that in a specific “low-clearance” subgroup of individuals, a candesartan concentration comparable to that of other patients could be obtained, but by using doses approximately 25% lower. Therefore, it may not be necessary to achieve the target doses of candesartan in these patients. It also suggests that aggressive titration of the drug in these subjects could lead to unnecessary titration visits and, potentially, unnecessary risk of adverse drug reactions. These results indicate certainly that a more individualized approach of drug titration is needed in patients with heart failure. This requires validation.

In recent years, more consideration has been given to potential differences in drug pharmacokinetics and response between women and men. Our findings do indeed support that candesartan clearance significantly differs between the two sexes. Although our multivariate model showed that sex was not an independent predictor of candesartan clearance, it is important to interpret the result of this multivariate model, not just from a statistical perspective, but a clinical one. Indeed, while from a purely statistical perspective, low weight, low eGFR and diabetes were the independent factors reducing candesartan clearance, it is well established that these characteristics are overly represented in HF women^{24, 25}. Concordant with this extensive body of literature, in our study population, we observed a significantly lower weight in women than in men, a trend toward having a lower eGFR, but, yet we observed a non-significant lower prevalence of diabetes, which may be the result of the limited number of women included. Thus, these factors, may contribute to the higher risk of adverse drug reactions reported with multiple cardiovascular drugs in women²⁶. These results

highlight the need to increase the inclusion of women in dose-finding studies. In fact, the limited number of women included in this study restricted our ability to perform a properly powered investigation of the predictors of candesartan clearance specifically in women. Hence, there is a potential risk that sex-specific difference in the impact of covariates may go unrecognized. In this context, as expected, variables identified in men were consistent with those found in the overall population.

Although our study included a large number of patients with high variability in covariates, it is still subjected to certain limitations. First of all, the majority of the observations were measured between 0 and 4 hours post-dose, which created a certain imbalance in our database and prevented the completion of the VPC after 4 hours of the dose. Furthermore, only apparent clearance could be measured as we could not obtain reliable bioavailability estimates.

Conclusion

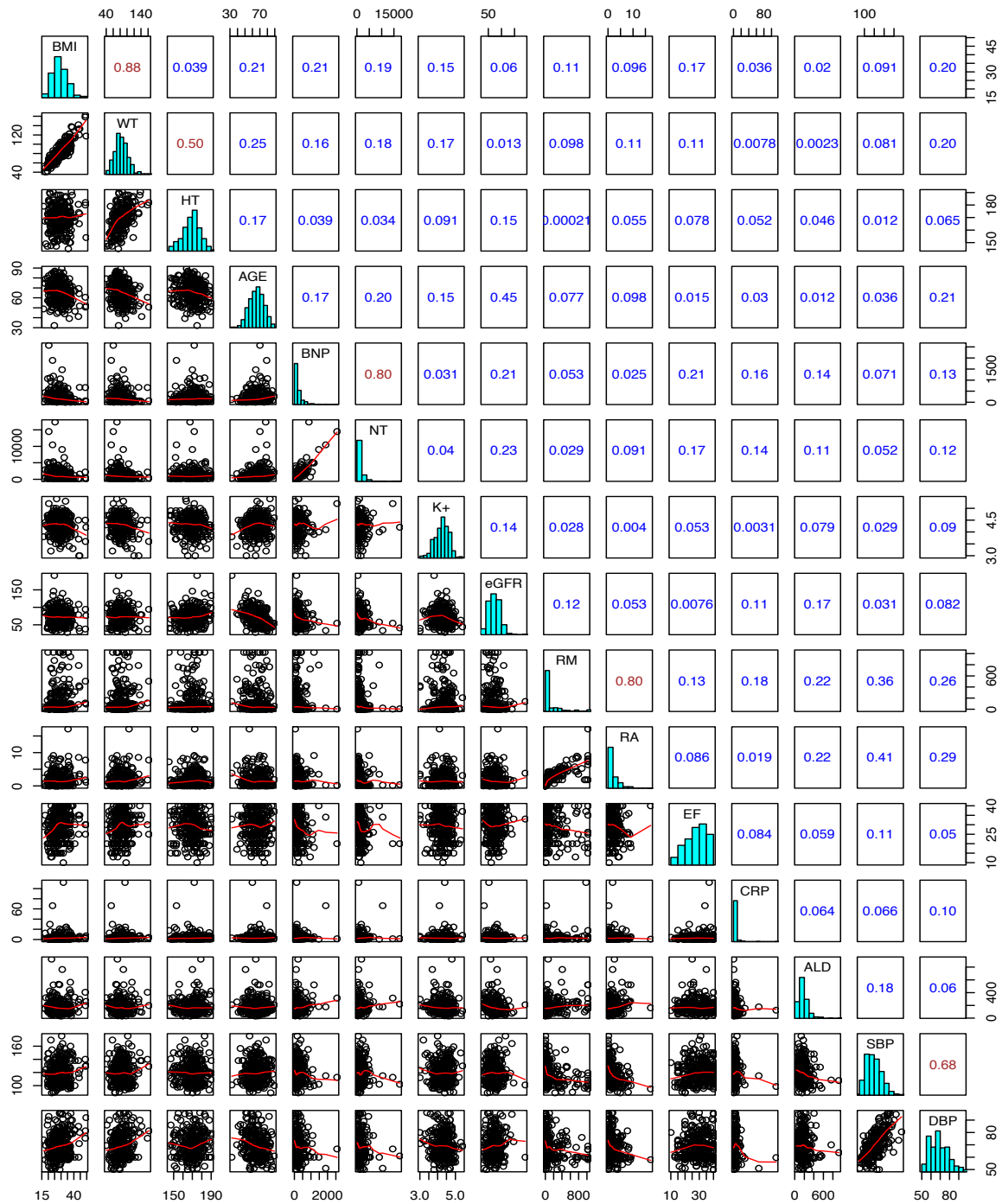
In conclusion, this study revealed that the clearance of candesartan is reduced in heart failure compared to healthy volunteers and hypertensive patients. Using a Pop-PK modeling approach, we showed that the weight, eGFR and the presence of diabetes as comorbidity were the main sources of candesartan clearance variability. Furthermore, a combination of these covariates is needed to have a clinically significant reduction in oral clearance. Whether a more individualized dosing approach in clinical practice integrating these factors improves clinical outcomes requires further investigation.

Disclosures:

Financial support: The original study was supported by AstraZenaca Canada. This pharmacokinetic modeling substudy was supported by grant from the Canadian Institutes of Health Research.

Conflict of Interest: none declared

Supplementary material



Pairs plot of continuous covariates (high correlation ≥ 0.5)

BMI: Body Mass Index, WT: Weight, HT: Height, BNP: B-type natriuretic peptide, NT: NT_proBNP, K+: Potassium, eGFR: estimated glomerular filtration rate, RM: Renin Mass, RA: Renin Activity, EF: Ejection Fraction, CRP: C-reactive protein, ALD: Aldosterone, SBP: Systolic Blood Pressure, DBP: Diastolic Blood Pressure.

Low clearance population characteristics Vs rest of patients' characteristics

Characteristics	“Low clearance population” (N=43)	Rest of patients (N=238)
Women (%)	20.9	16.4
Age (years)	70.1 (8.0)	64.8 (10.1)
Weight (kg)	86.2 (23.9)	83.6 (18.1)
Medical History		
Ejection Fraction (%)	30.4 (6.4)	29.0 (7.2)
NYHA functional class II / III-IV (%)	77.1 / 28.9	79.8 / 20.2
Hypertension (%)	72.1	53.4
Diabetes mellitus (%)	81.4	23.9
Atrial Fibrillation (%)	41.9	24.4
Systolic Blood Pressure	120.7 (16.4)	119.9 (15.9)
eGFR (mL/min/1.73m ²)	48.0 (8.5)	77.8 (21.0)
Normal renal function (%)	0	24.4
Mild renal dysfunction (%)	0	57.1
Mild to Moderate renal dysfunction (%)	53.5	14.7
Moderate to Severe renal dysfunction (%)	46.5	2.9
Severe renal dysfunction (%)	0	0.8
Concomitant drugs		
Digoxin (%)	32.6	24.8
Beta Blockers (%)	95.3	93.3
Furosemide (%)	88.4	68.9
Spironolactone (%)	30.2	21.8
Lipid lowers (%)	95.3	82.8
Potassium supplements (%)	18.6	10.5
Biomarkers		
NT-proBNP (ng/L)	1976.0 (2108.0)	1167.8 (1737.0)
CRP (mg/L)	5.0 (10.6)	3.9 (8.2)
Renin mass (ng/L)	176.5 (262.0)	133.8 (234.0)
Aldosterone (ng/L)	223.2 (142.0)	172.9 (96.1)

Data presented as mean (sd)

Characteristics of 43 patients having a combination of covariates and a reduction of more than 25% in clearance
 NYHA: New York Heart Association, eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate, NT-proBNP: N-terminal proBNP, CRP: C-reactive protein, sd: standard deviation

Results of GLM model for candesartan adverse effects markers change

Time	Low-clearance population	ΔPotassium	ΔBP	ΔeGFR
Week 2	No	0.05 (0.37)	-6.92 (12.7)	-4.4 (11.6)
	Yes	0.23 (0.52) *	-7.8 (14.1)	-3.4 (7.0)
Week 4	No	0.10 (0.39)	-8.6 (13.7)	4.34 (101.0)
	Yes	0.24 (0.48) *	-12.1 (19.6)	-4.14 (9.23)
Week 6	No	0.08 (0.40)	-8.5 (14.1)	1.1 (111.0)
	Yes	0.18 (0.50)	-13.0 (15.9)	-4.1 (7.3)
Week 8	No	0.08 (0.42)	-8.4 (14.6)	-6.5 (12.7)
	Yes	0.22 (0.45) *	-12.1 (14.2)	-5.0 (7.9)
Week 16	No	0.16 (0.44)	-7.8 (13.8)	-6.1 (12.2)
	Yes	0.20 (0.47)	-8.0 (15.7)	-4.2 (8.8)

Data presented as mean (15)

Low-clearance population: Patients with a combination of covariates that lead to a reduction of more than 25% in clearance

Δ Potassium: Difference in mean potassium level between a particular visit and screening visit

Δ BP: Difference in mean BP measurement between a particular visit and screening visit

Δ eGFR: Difference in mean eGFR value between a particular visit and screening visit

*p < 0.05

Results of mixed linear models for candesartan adverse effects markers change

Markers	Low-clearance population	Estimate (beta)	p-value
Potassium	No	0	2.02e-19
	Yes	0.15	
BP	No	0	0.43
	Yes	- 1.23	
eGFR	No	0	0.25
	Yes	- 1.66	

References

1. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(12):1123-33.
2. McMurray JJ, Pfeffer MA. Heart failure. *Lancet*. 2005;365(9474):1877-89.
3. Ripley TL, Chonlahan JS, Germany RE. Candesartan in heart failure. *Clin Interv Aging*. 2006;1(4):357-66.
4. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003;362(9386):759-66.
5. ATACAND. In: Astrazeneca. [Internet]. Mississauga;1998[modified in 19 Feb 2016] Available from: https://www.astrazeneca.ca/content/dam/az-ca/downloads/productinformation/ATACAND%20-%20Product-Monograph_001.pdf
6. de Denus S, Dube MP, Fouodjio R, Huynh T, LeBlanc MH, Lepage S, et al. A prospective study of the impact of AGTR1 A1166C on the effects of candesartan in patients with heart failure. *Pharmacogenomics*. 2018;19(7):599-612.
7. de Denus S, Rouleau JL, Mann DL, Huggins GS, Pereira NL, Shah SH, et al. CYP3A4 genotype is associated with sildenafil concentrations in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Pharmacogenomics J*. 2018;18(2):232-7.
8. Schwartz JB. The influence of sex on pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(2):107-21.
9. Montgomery DC, Peck EA, Vining GG. Introduction to Linear Regression Analysis 2013.
10. Owen JS, Fiedler-Kelly J. Introduction to population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis with nonlinear mixed effects models 2014.
11. Keizer RJ, Karlsson MO, Hooker A. Modeling and Simulation Workbench for NONMEM: Tutorial on Pirana, PsN, and Xpose. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*. 2013;2(6):e50-e.
12. Meineke I, Feltkamp H, Hogemann A, Gundert-Remy U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of candesartan after administration of its pro-drug candesartan cilexetil in patients with mild to moderate essential hypertension--a population analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997;53(3-4):221-8.
13. Gleiter CH, Morike KE. Clinical pharmacokinetics of candesartan. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(1):7-17.
14. Samsky MD, Patel CB, DeWald TA, Smith AD, Felker GM, Rogers JG, et al. Cardiohepatic interactions in heart failure: an overview and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(24):2397-405.
15. Buter H, Navis GY, Woittiez AJ, de Zeeuw D, de Jong PE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of candesartan cilexetil in patients with normal to severely impaired renal function. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999;54(12):953-8.
16. Luscher TF. Heart failure and comorbidities: renal failure, diabetes, atrial fibrillation, and inflammation. *Eur Heart J*. 2015;36(23):1415-7.
17. Raebel MA, Ross C, Xu S, Roblin DW, Cheetham C, Blanchette CM, et al. Diabetes and drug-associated hyperkalemia: effect of potassium monitoring. *J Gen Intern Med*. 2010;25(4):326-33.

18. Khanna A, White WB. The management of hyperkalemia in patients with cardiovascular disease. *Am J Med.* 2009;122(3):215-21.
19. Sun W, Zhang D, Wang Z, Sun J, Xu B, Chen Y, et al. Insulin Resistance is Associated With Total Bile Acid Level in Type 2 Diabetic and Nondiabetic Population: A Cross-Sectional Study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(10):e2778.
20. McLeay SC, Morrish GA, Kirkpatrick CM, Green B. The relationship between drug clearance and body size: systematic review and meta-analysis of the literature published from 2000 to 2007. *Clin Pharmacokinet.* 2012;51(5):319-30.
21. Rocca B, Fox KAA, Ajjan RA, Andreotti F, Baigent C, Collet JP, et al. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J.* 2018;39(19):1672-86f.
22. Atherton JJ, Hickey A. Expert Comment: Is Medication Titration in Heart Failure too Complex? *Card Fail Rev.* 2017;3(1):25-32.
23. Gheorghiadu M, Albert NM, Curtis AB, Thomas Heywood J, McBride ML, Inge PJ, et al. Medication dosing in outpatients with heart failure after implementation of a practice-based performance improvement intervention: findings from IMPROVE HF. *Congest Heart Fail.* 2012;18(1):9-17.
24. Frazier CG, Alexander KP, Newby LK, Anderson S, Iverson E, Packer M, et al. Associations of gender and etiology with outcomes in heart failure with systolic dysfunction: a pooled analysis of 5 randomized control trials. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(13):1450-8.
25. Martinez-Selles M, Doughty RN, Poppe K, Whalley GA, Earle N, Tribouilloy C, et al. Gender and survival in patients with heart failure: interactions with diabetes and aetiology. Results from the MAGGIC individual patient meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(5):473-9.
26. Tamargo J, Rosano G, Walther T, Duarte J, Niessner A, Kaski JC, et al. Gender differences in the effects of cardiovascular drugs. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2017;3(3):163-82.

Chapitre 5: Discussion

L'insuffisance cardiaque est un état pathologique complexe qui se manifeste suite à l'incapacité du cœur à assurer un débit sanguin nécessaire aux besoins métaboliques et fonctionnels des organes (15). Le traitement de ce syndrome reste un défi pour les cliniciens vu l'hétérogénéité et la complexité des mécanismes pathologiques impliqués, et requiert l'utilisation de plusieurs médicaments dont le candesartan. Ce traitement est initié par une faible dose suivie d'une titration progressive pendant plusieurs visites médicales. Toutefois, cette titration ne serait pas tolérée de la même façon par tous les patients (2, 5).

En effet, dans le but d'expliquer une partie de l'intolérance à la titration, les travaux effectués dans le cadre de ce mémoire consistent à utiliser la modélisation pharmacocinétique de population pour caractériser la PK du candesartan en IC et identifier les sources de la variabilité interindividuelle existante au niveau de la clairance.

5.1. PK du candesartan en IC

Au meilleur de nos connaissances, notre étude est la première à évaluer la PK du candesartan en IC par approche populationnelle. Les données collectées ont été le mieux décrit par un modèle structural à un compartiment avec élimination linéaire, temps de latence et modèle d'erreur combinée (additive et proportionnelle). D'après ce modèle, on a estimé une valeur moyenne de clairance apparente de 7.6 L/h (0.12 L/h/kg), un volume de distribution apparent de 12 L (0.14 L/kg) et un temps de demi-vie de 6.2 h. Une comparaison entre ces valeurs obtenues en IC et celles rapportées dans la littérature chez des volontaires sains est présentée dans le Tableau XV.

Nous pouvons constater que la clairance du candesartan en IC est plus faible que celle estimée dans la population saine. Ceci peut être expliqué par le fait que la réduction chronique du débit sanguin en IC peut altérer le fonctionnement des néphrons diminuant ainsi l'élimination rénale du candesartan (3). De plus, étant donné que ce médicament est excrété aussi par voie biliaire, une altération de la fonction hépatique peut affecter sa clairance. En effet, une étude a mentionné que l'IC peut provoquer une congestion hépatique qui, couplée à

une hypoperfusion, cause des états de cholestases (93). En outre, il a été souligné que les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique et qui présentent une décompensation aiguë peuvent développer des signes de toxicité hépatique (Figure 16) (93).

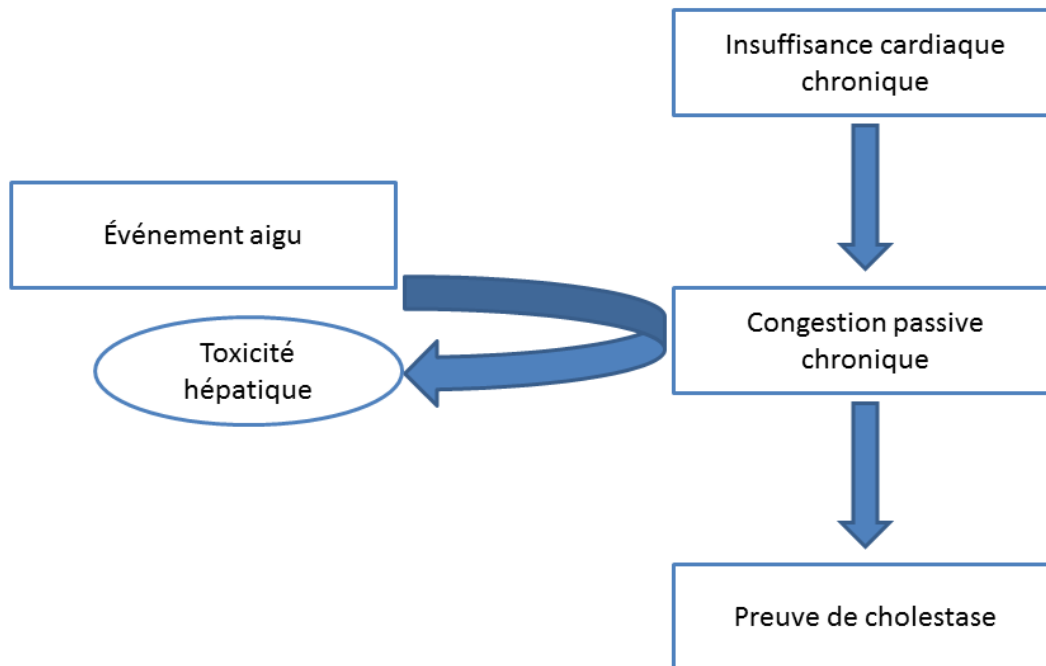


Figure 16. Mécanismes provoquant deux types d'atteinte hépatique cardiogénique (93)

Tableau XV. Comparaison des paramètres PK du candesartan entre des patients atteints d'IC et des volontaires sains

Paramètres PK	IC (Estimations par le modèle structural)	Volontaires sains (littérature)
Clairance apparente	0.12L/h/kg	0.2 L/h/kg
Volume de distribution apparent	0.14 L/kg	0.13 L/kg
Temps de demi-vie	6.2 h	3.5h – 4h – 9h

Quant aux valeurs du volume de distribution, elles sont approximativement similaires (Tableau XV). La variabilité interindividuelle au niveau de ce paramètre n'était pas évaluée dans notre étude puisqu'un changement dans le volume ne va pas se traduire par un effet cliniquement significatif ; ceci étant donné que le candesartan est à marge thérapeutique large et que notre corps est un système ouvert capable d'éliminer la quantité de médicament libre qui apparaît en surplus, suite à la diminution de la fixation aux protéines plasmatiques et l'augmentation du volume de distribution (94).

Pour ce qui en est du temps de demi-vie, nous n'avons pas été capables d'établir une conclusion claire vu que des multiples valeurs ont été rapportées dans la littérature pour les volontaires sains (73).

5.2. Modèle final et simulation

Dans notre modèle final, le poids, le débit de filtration glomérulaire et la présence du diabète expliquent une part significative de la variabilité interindividuelle de la clairance. Concernant l'impact de ces covariables, les simulations effectuées suggèrent que les patients ayant un faible poids corporel et un dysfonctionnement rénal modéré à sévère ainsi que les diabétiques présentant une insuffisance rénale légère à modéré, sont plus susceptibles d'avoir une réduction supérieure à 25% au niveau de la CL. Cette réduction, considérée comme cliniquement significative, peut exposer ces patients à des niveaux de concentration plus élevés que les autres en recevant des doses similaires lors du processus de titration, augmentant ainsi le risque de développement des effets indésirables. Ces résultats illustrent l'importance de l'individualisation des doses utilisées lors de l'initiation et la titration du candesartan en considérant la valeur et la présence de chaque covariable pour chaque patient.

Notre modèle a été développé en utilisant des données provenant d'un grand nombre de patients ayant une variabilité élevée au niveau des covariables. Cependant, la majorité des observations ont été mesurées entre 0 et 4 heures après la dose, ce qui a créé un certain déséquilibre dans notre base de données et a affecté la validation du modèle concernant la prédiction des concentrations élevées et celles mesurées après 4h de la dose (graphiques diagnostiques et VPC).

5.3. Covariables

Poids

Dans le but d'examiner les relations existantes entre la clairance et le poids corporel, Mcleay et al ont mené une revue systémique des études de PK de population publiées entre les années 2000 et 2007 (95). Au total, 487 modèles pharmacocinétiques élaborés dans le cadre de 484 études ont été identifiés. Comme résultat, le poids s'est révélé être la covariable physiologique la plus sélectionnée sur la CL (58.3 % des études); une relation allométrique avec un exposant fixe de 0.75 (équation 1) était la plus communément utilisée pour décrire la corrélation entre la CL et le poids (69.1 %), suivie par une relation allométrique avec un exposant estimé (57.0 %) (équation 2), comme c'est le cas dans notre analyse, et enfin une relation linéaire (56.4 %) (équation 3) (95).

$$Cl = Cl_{moyenne} \times (Poids / Poids\ moyen)^{0.75} \quad (\text{Équation 1})$$

$$Cl = Cl_{moyenne} \times (Poids / Poids\ moyen)^{\theta} \quad (\text{Équation 2})$$

$$Cl = Cl_{moyenne} \times (Poids / Poids\ moyen) \quad (\text{Équation 3})$$

De plus, une étude récemment publiée par des experts de la Société Européenne de Cardiologie sur la relation entre les régimes des anti-thrombotiques et la masse corporelle, a rapporté que suite à l'administration d'une dose fixe à tous les patients, un risque accru d'effet indésirable (*i.e.* saignement) est détecté chez les patients en sous poids. Alors que, pour les patients obèses ou en sur poids, ces derniers étaient plus à risque de subir un échec thérapeutique (thromboses) (96). Ces constatations sont en accord avec nos résultats de simulations qui ont montré que les patients de faible poids corporel éliminent moins le médicament ce qui fait qu'ils peuvent développer des effets indésirables limitants la titration.

En outre, étant donné que les patients maigres et courts ont le même indice de masse corporel (IMC) que les patients obèses et longs, il nous a semblé plus approprié d'évaluer le poids corporel comme covariable au lieu de l'IMC.

Débit de filtration glomérulaire

Pour chaque médicament éliminé par voie rénale (partiellement ou complètement), il est attendu que sa clairance soit affectée par le débit de filtration glomérulaire ou par la clairance de la créatinine. En fait, ceci est rapporté dans plusieurs études de pharmacocinétique de population publiées dans la littérature. Par exemple, dans le cas de la téicoplanine, un médicament éliminé à 84% par les reins, une étude a montré que le débit de filtration glomérulaire décrit une partie de la variabilité interindividuelle de sa clairance (97). De plus, dans une autre étude qui a évalué la PK de population de l'éplérenone, excrété à 67% dans l'urine sous forme de métabolite inactif, chez des patients atteints d'IC, les résultats ont révélé qu'une diminution de 30 mL/min au niveau de la clairance de la créatinine va provoquer une réduction de 25% de la CL du médicament (98).

Après l'administration d'une dose orale de candesartan cilexetil, 26% de la dose est récupérée dans l'urine sous forme de candesartan. Ainsi, sa pharmacocinétique a été étudiée chez des patients hypertendus présentant différents niveaux de fonction rénale (74). En effet, ces patients ont été répartis dans 3 groupes selon leurs clairances de la créatinine :

- groupe (A) : $Cl_{Cr} > 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$
- groupe (B) : $30 < Cl_{Cr} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (insuffisance rénale modérée)
- groupe (C) : $15 < Cl_{Cr} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (insuffisance rénale sévère) (74)

Après l'administration de doses uniques et multiples de 8 mg, les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ont présenté un niveau d'AUC et un seuil de concentrations minimales significativement plus élevés par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale (valeur $p < 0.05$) (74).

Dans notre étude, les simulations effectuées suggèrent qu'une diminution importante du débit de filtration glomérulaire serait nécessaire pour avoir un effet cliniquement significatif au niveau de la CL du candesartan; ce résultat est cohérent avec les résultats signalés par l'étude précédente.

Diabète

Le diabète est un facteur de risque important des complications cardiovasculaires. En effet, les patients diabétiques sont deux fois plus à risque de développer une insuffisance cardiaque (99). L'association de ces deux syndromes aggrave le statut des patients en augmentant le risque d'hospitalisation et de mortalité. Le traitement médical de l'insuffisance cardiaque chez les patients diabétiques est similaire à celui recommandé chez les non diabétiques (100). Cependant, l'utilisation des inhibiteurs du SRAA est associée à un risque accru d'hyperkaliémie en présence du diabète. Ce risque est généralement expliqué par une augmentation des concentrations plasmatiques du médicament induite par des complications du diabète notamment par la détérioration de la fonction rénale (100). Toutefois, les résultats de nos simulations montrent que l'impact du diabète sur la clairance du candesartan ne se limite pas au dysfonctionnement rénal. Ceci peut être expliqué par le fait que la présence du diabète comme comorbidité en IC peut affecter la fonction hépatique et l'excrétion biliaire altérant ainsi l'élimination du candesartan. En effet, plusieurs études ont révélé que la résistance à l'insuline, impliquée dans l'insuffisance cardiaque et le diabète, joue un rôle important dans la régulation du métabolisme et de la sécrétion de l'acide biliaire (101). Pourtant, cette relation n'est pas complètement comprise. De plus, l'utilisation de certains antidiabétiques peut aggraver l'IC et altérer le métabolisme systémique (99). Cette aggravation peut s'accompagner d'une atteinte d'autres organes tels que le foie.

Autres covariables

Une étude de PK a évalué la relation entre le polymorphisme des CYP2C8 et CYP2C9 et la pharmacocinétique des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine chez des volontaires sains (102). En accord avec nos résultats, les auteurs ont rapporté l'absence de corrélation significative entre le polymorphisme du CYP2C9 et la pharmacocinétique du candesartan (102). Ces observations peuvent être expliquées par le fait que le candesartan est éliminé par de multiples voies d'excrétion (principalement rénale et biliaire) et qu'une faible proportion est inactivée par le CYP2C9 (section 2.4.1). Ainsi, l'élimination totale ne serait pas affectée dans le cas du polymorphisme génétique.

Aucune interaction pharmacocinétique entre le candesartan et les autres médicaments n'a été mentionnée dans la littérature, ni observée dans notre étude (73). Jusqu'à présent, notre analyse est la première à examiner les relations des covariables liées au système neuro-hormonale (activité de la rénine, aldostérone, NT_proBNP) avec la clairance du candesartan ; en fait, aucune relation significative n'a été détectée.

5.4. Perspectives

Dans cette analyse nous avons évalué, par un modèle de PK de population, l'évolution de l'exposition au candesartan en fonction du temps, ainsi que les covariables expliquant la variabilité au niveau de la clairance. Ce modèle ouvre la porte vers une approche plus individualisée dans le traitement des patients atteints d'insuffisance cardiaque, en ajustant la dose du candesartan selon leurs caractéristiques spécifiques afin qu'ils aient une exposition adéquate.

Cependant, pour atteindre cette approche, notre compréhension de la PK doit être complétée par une exploration exhaustive de la relation exposition-réponse, tout en identifiant les sources de variabilité pharmacodynamique (PD). Ainsi, une des prochaines étapes les plus importantes à aborder sera l'évaluation de cette relation par un modèle PK/PD.

L'élaboration de ce type de modèle nécessite la sélection d'un indice PK tel que la concentration maximale ou l'AUC et un indice PD qui peut être continu (pression artérielle, taux d'un biomarqueur) ou catégorique (mort, survie).

Dans notre étude, le NT_proBNP, un biomarqueur de la réponse pharmacologique, a été mesuré pour chaque patient avant l'administration du candesartan et après 16 semaines de traitement. Ainsi, le pourcentage de changement du taux de ce biomarqueur peut servir comme indice PD.

Concernant l'indice PK, notre modèle PK de population peut être utilisé pour simuler des profils de concentrations individuels suite à l'administration des doses multiples tout au long de 16 semaines de traitement. Ces profils seront utilisés pour calculer l'AUC_{0-∞} de chaque patient.

Ensuite, un examen graphique des pourcentages de changement de NT_proBNP en fonction des $AUC_{0-\infty}$ serait effectué dans le but de déterminer la forme de relation existante ; plusieurs types de relations sont rapportés dans la littérature : linéaire, sigmoïde, hystérèse (Figure 17).

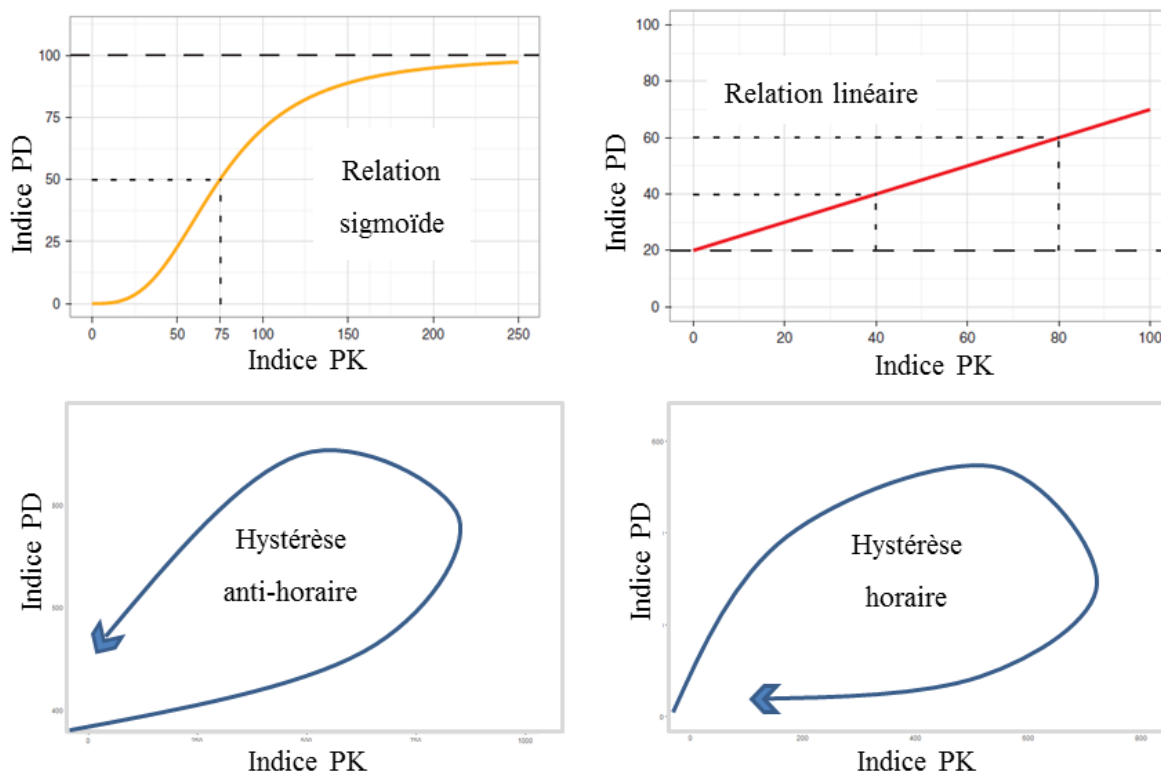


Figure 17. Différentes formes de relations PK/PD (103)

Selon la forme de relation identifiée nous pouvons essayer plusieurs modèles PK/PD (modèle à effet direct, modèle avec compartiment de transit, modèle de tolérance...) afin de déterminer le meilleur pour décrire les données. En effet, un modèle d'effet direct et un modèle Emax peuvent être utilisés pour décrire, respectivement, une relation linéaire et sigmoïde (103). Dans le cas d'hystérèse horaire, l'effet diminue à un certain moment malgré que les concentrations continuent à augmenter ce qui peut être décrit par un modèle de tolérance. Pour l'hystérèse anti-horaire l'effet persiste avec la diminution des concentrations; une modélisation de ce type de relation consiste à supposer la présence d'un certain délai pour que l'effet apparaisse (103). Ce délai est représenté par un modèle à plusieurs compartiments de transit entre le compartiment central et celui de l'effet (103).

L'analyse PK/PD nous permet de quantifier les sources de variabilité pharmacodynamique et d'établir, par le biais des simulations, les régimes posologiques responsables du meilleur effet thérapeutique.

Conclusion

Enfin, cette étude a montré que la clairance du candesartan est réduite en IC par rapport aux volontaires sains alors que le volume de distribution est similaire. En utilisant l'approche de modélisation Pop-PK, nous avons identifié le poids, le DFG et le diabète comme déterminants cruciaux de la clairance. En effet, une combinaison de ces facteurs aboutit à une réduction cliniquement significative au niveau de ce paramètre pharmacocinétique.

Nos résultats représentent un vrai progrès dans la prise en charge clinique des patients atteints d'IC en favorisant la thérapie personnalisée par le candesartan.

Bibliographie

1. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(12):1123-33.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-239.
3. Ogawa R, Stachnik JM, Echizen H. Clinical pharmacokinetics of drugs in patients with heart failure: an update (part 2, drugs administered orally). *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(12):1083-114.
4. Ripley TL, Chonlahan JS, Germany RE. Candesartan in heart failure. *Clin Interv Aging*. 2006;1(4):357-66.
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
6. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol*. 2017;33(11):1342-433.
7. Atherton JJ, Hickey A. Expert Comment: Is Medication Titration in Heart Failure too Complex? *Card Fail Rev*. 2017;3(1):25-32.
8. Gheorghide M, Albert NM, Curtis AB, Thomas Heywood J, McBride ML, Inge PJ, et al. Medication dosing in outpatients with heart failure after implementation of a practice-based performance improvement intervention: findings from IMPROVE HF. *Congest Heart Fail*. 2012;18(1):9-17.
9. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation*. 2005;111(21):2837-49.
10. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Pathol*. 2012;21(5):365-71.
11. Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF, Paiva SA, Zornoff LA. Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(1):62-9.
12. Brunton LL, Knollmann BC, Hilal-Dandan R. Goodman & Gilman's : the Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e. 2018.
13. Orsborne C, Chaggar PS, Shaw SM, Williams SG. The renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure for the non-specialist: the past, the present and the future. *Postgrad Med J*. 2017;93(1095):29-37.
14. Andersen S, Andersen A, Nielsen-Kudsk JE. The renin-angiotensin-aldosterone-system and right heart failure in congenital heart disease. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2016;11:59-65.
15. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the

European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(8):803-69.

16. Sayer G, Bhat G. The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure. *Cardiol Clin.* 2014;32(1):21-32, vii.

17. Kim S, Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Rev.* 2000;52(1):11-34.

18. Zhang DY, Anderson AS. The sympathetic nervous system and heart failure. *Cardiol Clin.* 2014;32(1):33-45, vii.

19. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(19):1747-62.

20. Florea VG, Cohn JN. The autonomic nervous system and heart failure. *Circ Res.* 2014;114(11):1815-26.

21. Pepper GS, Lee RW. Sympathetic Activation in Heart Failure and Its Treatment With β -Blockade. *JAMA Internal Medicine.* 1999;159(3):225-34.

22. Nakamaru M, Jackson EK, Inagami T. Beta-adrenoceptor-mediated release of angiotensin II from mesenteric arteries. *Am J Physiol.* 1986;250(1 Pt 2):H144-8.

23. Chen HH, Burnett JC. Natriuretic peptides in the pathophysiology of congestive heart failure. *Curr Cardiol Rep.* 2000;2(3):198-205.

24. Lin DC, Diamandis EP, Januzzi JL, Jr., Maisel A, Jaffe AS, Clerico A. Natriuretic peptides in heart failure. *Clin Chem.* 2014;60(8):1040-6.

25. Doust J, Lehman R, Glasziou P. The role of BNP testing in heart failure. *Am Fam Physician.* 2006;74(11):1893-8.

26. Krupicka J, Janota T, Hradec J. Natriuretic peptides in heart failure. *Cor et Vasa.* 2013;55(4):e370-e6.

27. Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart.* 2006;92(6):843-9.

28. Cohn JN. Management of heart failure. Durant, Okla.: Essential Medical Information Systems; 1991.

29. Connelly KA, Gilbert RE, Liu P. Treatment of Diabetes in People With Heart Failure. *Canadian Journal of Diabetes.* 2018;42:S196-S200.

30. Pollock JD, Makaryus AN. Physiology, Cardiac Cycle. [Updated 2019 May 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459327/>.

31. Heart and stroke foundation. 2016 Report on the health of Canadians, the burden of heart failure; 2016.

32. Waghlikar KB, Fischer CM, Goodson A, Herrick CD, Rees M, Toscano E, et al. Extraction of Ejection Fraction from Echocardiography Notes for Constructing a Cohort of Patients having Heart Failure with reduced Ejection Fraction (HFrEF). *J Med Syst.* 2018;42(11):209-.

33. Nahar T, Croft L, Shapiro R, Fruchtman S, Diamond J, Henzlova M, et al. Comparison of four echocardiographic techniques for measuring left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2000;86(12):1358-62.

34. Pickett CA, Cheezum MK, Kassop D, Villines TC, Hulten EA. Accuracy of cardiac CT, radionuclide and invasive ventriculography, two- and three-dimensional

- echocardiography, and SPECT for left and right ventricular ejection fraction compared with cardiac MRI: a meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(8):848-52.
35. Inamdar AA, Inamdar AC. Heart Failure: Diagnosis, Management and Utilization. *J Clin Med*. 2016;5(7).
 36. Bloom MW, Greenberg B, Jaarsma T, Januzzi JL, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17058.
 37. Bhuiyan T, Maurer MS. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Persistent Diagnosis, Therapeutic Enigma. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2011;5(5):440-9.
 38. Marie-Claude Parent, François Tournoux, Nicolas Thibodeau-Jarry et al. L'insuffisance cardiaque a fraction d'éjection préservée (ICFEP). *Le chroniCoeur LE JOURNAL DE LA SOCIÉTÉ QUÉBÉCOISE D'INSUFFISANCE CARDIAQUE [en ligne]*. [Cité le 10 mai 2019]. 12(2). Disponible: <https://sqic.org/wp-content/uploads/2018/06/ChroniCoeur-Vol12-No2.pdf>
 39. McMurray JJ, Pfeffer MA. Heart failure. *Lancet*. 2005;365(9474):1877-89.
 40. Gevaert AB, Boen JRA, Segers VF, Van Craenenbroeck EM. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review of Cardiac and Noncardiac Pathophysiology. *Frontiers in Physiology*. 2019;10.
 41. Delepaul B, Robin G, Delmas C, Moine T, Blanc A, Fournier P, et al. Who are patients classified within the new terminology of heart failure from the 2016 ESC guidelines? *ESC Heart Fail*. 2017;4(2):99-104.
 42. Lam CS, Teng TH. Understanding Heart Failure With Mid-Range Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2016;4(6):473-6.
 43. Gibelin P. An evaluation of symptom classification systems used for the assessment of patients with heart failure in France. *Eur J Heart Fail*. 2001;3(6):739-46.
 44. Raphael C, Briscoe C, Davies J, Ian Whinnett Z, Manisty C, Sutton R, et al. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart*. 2007;93(4):476-82.
 45. Athilingam P, D'Aoust R, Zambroski C, McMillan S, Sahebzamani F. Predictive validity and utility of NYHA and ACC/AHA classification of physical and cognitive functioning in heart failure 2013. 22-32 p.
 46. Shamsham F, Mitchell J. Essentials of the diagnosis of heart failure. *Am Fam Physician*. 2000;61(5):1319-28.
 47. Metra M, Teerlink JR. Heart failure. *The Lancet*. 2017;390(10106):1981-95.
 48. Baguet J-P, Barone-Rochette G, Neuder Y. Candesartan cilexetil in the treatment of chronic heart failure. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5(1):257-64.
 49. Fletcher PJ. Editorial: ACE inhibitors in the treatment and prevention of heart failure. *Australian Prescriber*. 1999;19(1):2-3.
 50. Haji SA, Movahed A. Update on digoxin therapy in congestive heart failure. *Am Fam Physician*. 2000;62(2):409-16.
 51. Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2001;134(7):550-60.
 52. Casu G, Merella P. Diuretic Therapy in Heart Failure - Current Approaches. *Eur Cardiol*. 2015;10(1):42-7.
 53. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJS. WITHDRAWN: Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4(4):CD003838-CD.

54. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol.* 2002;82(2):149-58.
55. Wilson S Colucci, Marc A Pfeffer. Uptodate.com [En ligne]. 2018. Use of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure with reduced ejection fraction. [Cité le 4 Juin 2019]. Disponible: <https://www.uptodate.com/contents/use-of-mineralocorticoid-receptor-antagonists-in-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction>.
56. Karimzadeh S, Mustafic H, Stampfli Andres T. ARNI, new abbreviation for a new class of treatment of heart failure 2017. 496-9 p.
57. Khalil P, Kabbach G, Said S, Mukherjee D. Entresto, a New Panacea for Heart Failure? *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2018;16(1):5-11.
58. von Lueder TG, Sangaralingham SJ, Wang BH, Kompa AR, Atar D, Burnett JC, Jr., et al. Renin-angiotensin blockade combined with natriuretic peptide system augmentation: novel therapeutic concepts to combat heart failure. *Circ Heart Fail.* 2013;6(3):594-605.
59. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004.
60. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Jr., Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med.* 2004;351(20):2049-57.
61. Erhardt LR. A review of the current evidence for the use of angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure. *Int J Clin Pract.* 2005;59(5):571-8.
62. Edoardo Gronda EV, Alexandru Costea. HEART FAILURE MANAGEMENT : the neural pathways. [Place of publication not identified]: SPRINGER INTERNATIONAL PU; 2018.
63. Siragy HM. AT1 and AT2 receptor in the kidney: role in health and disease. *Seminars in Nephrology.* 2004;24(2):93-100.
64. Te Riet L, van Esch JH, Roks AJ, van den Meiracker AH, Danser AH. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. *Circ Res.* 2015;116(6):960-75.
65. American Heart Association. Heart.org [En ligne]. 2016. Hyperkalemia (High Potassium). [Cité le 20 mai 2019]. Disponible: <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/treatment-options-for-heart-failure/hyperkalemia-high-potassium>
66. Raebel MA. Hyperkalemia associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Cardiovasc Ther.* 2012;30(3):e156-66.
67. Desai A. Hyperkalemia associated with inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system: balancing risk and benefit. *Circulation.* 2008;118(16):1609-11.
68. Kaufman DP, Basit H, Knohl SJ. Physiology, Glomerular Filtration Rate (GFR). StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing StatPearls Publishing LLC.; 2019.
69. Hilal-Dandan R, Brunton LL, Goodman LS. Goodman and Gilman's manual of pharmacology and therapeutics, editors Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton. New York: McGraw-Hill; 2014.
70. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *The Lancet.* 1997;349(9054):747-52.

71. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000;355(9215):1582-7.
72. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1667-75.
73. Gleiter CH, Morike KE. Clinical pharmacokinetics of candesartan. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(1):7-17.
74. Buter H, Navis GY, Woittiez AJ, de Zeeuw D, de Jong PE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of candesartan cilexetil in patients with normal to severely impaired renal function. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999;54(12):953-8.
75. Pfister M, Schaedeli F, Frey FJ, Uehlinger DE. Pharmacokinetics and haemodynamics of candesartan cilexetil in hypertensive patients on regular haemodialysis. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;47(6):645-51.
76. Meineke I, Feltkamp H, Hogemann A, Gundert-Remy U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of candesartan after administration of its pro-drug candesartan cilexetil in patients with mild to moderate essential hypertension--a population analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997;53(3-4):221-8.
77. McMurray JJV, Östergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *The Lancet*. 2003;362(9386):767-71.
78. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *The Lancet*. 2003;362(9386):772-6.
79. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *The Lancet*. 2003;362(9386):777-81.
80. White M, Lepage S, Lavoie J, De Denus S, Leblanc MH, Gossard D, et al. Effects of combined candesartan and ACE inhibitors on BNP, markers of inflammation and oxidative stress, and glucose regulation in patients with symptomatic heart failure. *J Card Fail*. 2007;13(2):86-94.
81. de Denus S, Dube MP, Fouodjio R, Huynh T, LeBlanc MH, Lepage S, et al. A prospective study of the impact of AGTR1 A1166C on the effects of candesartan in patients with heart failure. *Pharmacogenomics*. 2018;19(7):599-612.
82. Barrett JS, Fossler MJ, Cadieu KD, Gastonguay MR. Pharmacometrics: a multidisciplinary field to facilitate critical thinking in drug development and translational research settings. *J Clin Pharmacol*. 2008;48(5):632-49.
83. Owen JS, Fiedler-Kelly J. Introduction to population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis with nonlinear mixed effects models 2014.
84. Bonate PL. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and simulation. [Place of publication not identified]: Springer; 2014.
85. Mould DR, Upton RN. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development-part 2: introduction to pharmacokinetic modeling methods. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2013;2:e38.

86. BMI: Be Calculative in Your Life! juggernauts-the-unstoppable.blogspot.com [En ligne]. [Cité le 10 mai 2019]. Disponible: <http://juggernauts-the-unstoppable.blogspot.com/p/data-analysis.html>
87. Mould DR, Upton RN. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2012;1:e6.
88. Dalia Khachman. Adaptation de posologie des quinolones en réanimation par approche de population [thèse]. Université de Toulouse. 2012
89. Kiang TK, Sherwin CM, Spigarelli MG, Ensom MH. Fundamentals of population pharmacokinetic modelling: modelling and software. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51(8):515-25.
90. Mario Gonzalez Salez. Modelinggreatsolutions.com [En ligne]. Pharmacometrics Services. [Cité le 1 Juin 2019]. Disponible : <https://modelinggreatsolutions.com/pharmacometrics-services/>
91. Karlsson MO, Savic RM. Diagnosing model diagnostics. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;82(1):17-20.
92. Ette EI. Stability and performance of a population pharmacokinetic model. *J Clin Pharmacol*. 1997;37(6):486-95.
93. Samsky MD, Patel CB, DeWald TA, Smith AD, Felker GM, Rogers JG, et al. Cardiohepatic interactions in heart failure: an overview and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(24):2397-405.
94. Benet LZ, Hoener BA. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;71(3):115-21.
95. McLeay SC, Morrish GA, Kirkpatrick CM, Green B. The relationship between drug clearance and body size: systematic review and meta-analysis of the literature published from 2000 to 2007. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51(5):319-30.
96. Rocca B, Fox KAA, Ajjan RA, Andreotti F, Baigent C, Collet JP, et al. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2018;39(19):1672-86f.
97. Cazaubon Y, Venisse N, Mimoz O, Maire P, Ducher M, Bourguignon L, et al. Population pharmacokinetics of teicoplanin administered by subcutaneous or intravenous route and simulation of optimal loading dose regimen. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(10):2804-12.
98. Oishi M, Tomono Y, Zhao Q, Sweeney K. Population Pharmacokinetics of Eplerenone in Japanese Patients With Chronic Heart Failure. *J Clin Pharmacol*. 2017;57(6):730-8.
99. Kenny Helena C, Abel ED. Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation Research*. 2019;124(1):121-41.
100. Michel Komajda. Diabète et insuffisance cardiaque : données épidémiologiques et implications thérapeutiques. *Bulletin de l'Academie Nationale de Medecine*. 2018; 202(5-6):909-917
101. Sun W, Zhang D, Wang Z, Sun J, Xu B, Chen Y, et al. Insulin Resistance is Associated With Total Bile Acid Level in Type 2 Diabetic and Nondiabetic Population: A Cross-Sectional Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(10):e2778.
102. Cabaleiro T, Roman M, Ochoa D, Talegon M, Prieto-Perez R, Wojnicz A, et al. Evaluation of the relationship between sex, polymorphisms in CYP2C8 and CYP2C9, and pharmacokinetics of angiotensin receptor blockers. *Drug Metab Dispos*. 2013;41(1):224-9.

103. Upton RN, Mould DR. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development: part 3-introduction to pharmacodynamic modeling methods. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*. 2014;3(1):e88-e.

