

DES NOUVELLES DU COMITÉ DE PHARMACOLOGIE...

La première réunion du Comité de pharmacologie de l'année **2012-2013** a eu lieu le 30 octobre 2012.

RÉSUMÉ EN QUELQUES LIGNES :

- . Revue d'utilisation du Dabigatran (Pradax®)
- . Évaluation du rivaroxaban (Xarelto®) : ajout au formulaire + guide d'informations pratiques
- . Revue d'utilisation du protocole d'extubation en fin de vie
- . Le Beriplex® remplace l'Octaplex®
- . Le Méropenem remplace l'imipenem
- . Position sur le sevrage de la nitroglycérine

Revue d'utilisation du Dabigatran

Dernièrement, le département de pharmacie a accueilli des étudiants français qui ont réalisé quelques projets dont une revue d'utilisation du dabigatran. La suite présente les résultats de ce projet.

Ce projet a été réalisé suite à la publication de l'étude RELY et il a pour but de réaliser une revue d'utilisation du Dabigatran-etexilate dans la fibrillation auriculaire en se basant sur les critères d'inclusion et d'exclusion développés dans cette étude. L'étude a inclus 65 patients sur les 255 patients mis sous Dabigatran entre le 1^{er} janvier 2010 et le 27 juillet 2012 et présentant tous une fibrillation auriculaire documentée.

Les caractéristiques de la population sont regroupées dans le tableau 1. Au total 65 patients ont été inclus dans l'étude. Des 65 patients sélectionnés, 44,62% ont reçu une dose de 110 mg BID et 55,38% ont reçu une dose de 150mg BID. L'âge moyen sous 150 mg est plus jeune que les patients sous 110 mg.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population de l'ICM et de l'étude RELY

posologie	Etude de 65 patients sur les 255				Etude RELY (18113 patients)			
	110 mg		150 mg		110 mg		150 mg	
	nombre	%	nombre	%	nombre	%	nombre	%
total	29	44,62%	36	55,38%	6015	33,21%	6076	33,54%
age yr	79,2		58,6		71,4		71,5	
weight kg	83,0		86,2		82,9		82,5	
male sex	14	48,28%	25	69,44%	3865	64,30%	3840	63,20%

CHADS₂ score :

Le tableau 2 présente le CHADS₂ score des patients. Les patients sous 110 mg présentent un CHADS₂ score plus faible que les patients sous 150 mg. Chez les patients qui reçoivent 110 mg, 17% ont un CHADS₂ entre 0 et 1 alors que le pourcentage est de 63,89% des patients pour ceux qui reçoivent 150 mg.

Parmi les patients qui reçoivent 110 mg, 48,28% ont un CHADS₂ entre 3 et 6 alors que ce pourcentage est de 19,44% sous 150 mg.

Tableau 2 : score CHADS₂

posologie	Etude de 65 patients sur les 255				Etude RELY (18113 patients)			
	110 mg		150 mg		110 mg		150 mg	
CHADS ₂ score								
0 or 1	5	17,24%	23	63,89%	1958	32,60%	1958	32,20%
2	10	34,48%	6	16,67%	2088	34,70%	2137	35,20%
3 or 6	14	48,28%	7	19,44%	1968	32,70%	1981	32,60%

Critères d'inclusion CHADS₂ :

Les critères d'inclusion CHADS₂ sont regroupés dans le tableau 3. On constate que le pourcentage de personnes hypertendues est aussi élevé dans notre étude que dans l'étude RELY.

Tableau 3 : Critères d'inclusion CHADS₂

posologie	Etude de 65 patients sur les 255				Etude Rely (18113 patients)			
	110 mg		150 mg		110 mg		150 mg	
previous stroke or ICT	2	6,90%	2	5,56%	1195	19,90%	1233	20,30%
heart failure	12	41,38%	10	27,78%	1937	32,20%	1934	31,80%
diabetes	10	34,48%	5	13,89%	1409	23,40%	1402	23,10%
hypertension	23	79,31%	17	47,22%	4738	78,80%	4795	78,90%

Critères d'exclusion de l'étude Rely :

Le tableau 4 regroupe les critères d'exclusion à la mise sous Dabigatran et retrouvés dans l'étude RELY. On constate que 17% des patients sélectionnés présentaient un critère d'exclusion. Le critère le plus souvent retrouvé est la présence d'une valvulopathie (remplacement de valve mitrale ou aortique, sténose aortique), nous n'aurions pas dû retrouver de patient ayant ces critères puisque l'efficacité du Dabigatran n'a pas été évaluée.

Tableau 4 :

Critères d'exclusion de l'étude RELY:	11	16,92%
% de patients présentant un dysfonctionnement valvulaire	9	13,85%
clairance a la créatinine < 30mL/min	1	1,54%
endocardite	1	1,54%

Associations médicamenteuses :

Le tableau 5 présente les associations médicamenteuses les plus souvent retrouvées avec le Dabigatran. On constate que dans notre étude, il y a une moindre association aspirine et Dabigatran si le patient reçoit une dose plus élevée de Dabigatran (150 mg), ceci n'est pas retrouvé dans l'étude RELY. L'association à un inhibiteur de la pompe à proton est retrouvée chez plus de 50% des patients que ce soit à la posologie de 110 ou 150 mg, alors que cette association est beaucoup plus faible dans l'étude RELY (13%).

Tableau 5 : Associations médicamenteuses

posologie	Etude de 65 patients sur les 255				Etude Rely (18113 patients)			
	110 mg		150 mg		110 mg		150 mg	
AAS	17	58,62%	13	36,11%	2404	40%	2352	38,70%
Clopidogrel	5	17,24%	0	0,00%				
Amiodarone	6	20,69%	5	13,89%	624	10,40%	665	10,90%
IPP	17	58,62%	19	52,78%	812	13,50%	847	13,80%
Anti H2					225	3,70%	241	4,30%
Statine	21	72,41%	11	30,56%	2698	44,90%	2667	43,90%

Effets indésirables et cessation de la médication :

Le tableau 6 regroupe les différents effets secondaires survenus dans notre population comparativement à l'étude RELY.

La médication a été cessée chez plus de patients à la posologie de 110 mg que de 150 mg mais contrairement à l'étude RELY, nous n'avons pas pu développer quant aux causes de l'arrêt, dû au manque d'informations dans les dossiers médicaux révisés.

Tableau 6 : effets secondaires et cessation de la médication

posologie	Etude de 65 patients sur les 255				Etude Rely (18113 patients)			
	110 mg		150 mg		110 mg		150 mg	
adverse effects	4	13,79%	3	8,33%				
→ diarrhées	2	6,90%	1	2,78%	377	6,30%	397	6,50%
→ dyspepsie	1	3,45%	1	2,78%	707	11,80%	688	11,30%
→ dyspnée	1	3,45%	0	0,00%	557	9,30%	580	9,50%
→ inconnu	0	0,00%	1	2,78%				
cessation de la médication	12	41,38%	7	19,44%	1161	21,00%	1211	21,00%

Age patient et posologie :

Le tableau 7 regroupe le pourcentage de patients qui ont plus de 75 ans et qui prennent une dose de 110 ou 150 mg. Il a été important de s'intéresser à ceci puisqu'il est recommandé d'utiliser une posologie de 110 mg chez les patients de plus de 75 ans.

Tableau 7 : patient de plus de 75 ans et posologie

% personne de plus de 75 ans sous 150mg	3	12,00%
% personne de plus de 75 ans sous 110mg	22	88,00%

Si l'on compare notre population à celle de l'étude RELY, on constate que dans notre étude les patients sous 150 mg sont beaucoup plus jeunes que dans l'étude RELY. On constate aussi une différence d'âge entre les patients qui ont reçu 110 mg ou 150 mg, ce que l'on n'observe pas dans l'étude RELY.

Les CHADS₂ scores sont variables dans notre étude alors qu'ils sont homogènes dans l'étude RELY. On constate aussi que les patients qui ont un CHADS₂ score élevé (3 à 6) reçoivent une posologie plus faible (110mg) que ceux qui ont un CHADS₂ score faible (0 à 1). Cependant, la posologie du Dabigatran n'est pas adaptée en fonction du CHADS₂ score, ceci n'est pas observé dans l'étude RELY ce qui montre que c'est une étude randomisée.

Dans l'ensemble, l'utilisation du Dabigatran était justifiée puisque tous les patients présentaient une fibrillation auriculaire documentée et 78,47 % présentaient une fibrillation auriculaire documentée associée à au moins un des critères définis dans l'étude RELY.

Cependant, chez 11 patients il a été prescrit du Dabigatran alors que le patient présentait un critère d'exclusion. 9 patients présentaient une valvulopathie (remplacement de valve mitrale ou aortique ou sténose aortique), ceci n'est pas une contre-indication absolue mais il est recommandé de ne pas l'utiliser puisque aucune étude ne prouve que le Pradax^{mc} soit une anticoagulation adaptée à ce type de patients. Un patient présentait une clairance à la créatinine inférieure à 30 mL/min. On peut donc voir qu'à l'ICM, la mise sous Dabigatran respecte bien les différents critères d'inclusion définis dans l'étude RELY. Cependant, certains patients présentent des critères d'exclusion, ce qui aurait dû empêcher la mise sous Dabigatran.

Parmi les patients de plus de 75 ans, 88% reçoivent 110mg BID et 12% reçoivent 150 mg BID, il est recommandé dans la monographie l'administration de 220 mg en deux fois par jour, ce qui montre qu'à l'ICM l'utilisation du Dabigatran chez cette population est conforme aux recommandations officielles.

Les nouveaux anticoagulants

Le dossier des anticoagulants a été préparé par Mme Geneviève Cyr et Dr Mario Talajic.

Les nouvelles lignes directrices canadiennes de traitement de la fibrillation auriculaire publiées au début 2011 par la *Canadian Cardiovascular Society* recommandent de privilégier les nouveaux anticoagulants plutôt que la warfarine pour la prévention des AVC en fibrillation auriculaire. Puisque le rivaroxaban a maintenant l'indication officielle de Santé Canada, il est pertinent de l'évaluer pour l'ajout au formulaire de notre hôpital pour l'indication de prévention des AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire.

Le rivaroxaban est un nouvel anticoagulant disponible sur le marché. Il fait partie de la classe des inhibiteurs directs du facteur Xa.

Interactions médicamenteuses :

Le rivaroxaban est influencé pour son absorption par la P-glycoprotéine (PGP), une pompe efflux. Les inhibiteurs puissants de la PGP peuvent accroître de façon importante son absorption. La PGP est un mécanisme de défense du corps humain contre les xénobiotiques hydrophobes. Cette protéine rejette les substances potentiellement dangereuses en empêchant leur absorption dans la circulation systémique, au niveau des intestins, du SNC, dans l'urine et la bile et d'autres organes.

Le rivaroxaban dépend pour 66% de son élimination du métabolisme hépatique au cytochrome 3A4. Les inducteurs et inhibiteurs puissants du CYP3A4 peuvent influencer de façon significative les concentrations plasmatiques du rivaroxaban, en diminuant et en augmentant, respectivement, les concentrations sériques du rivaroxaban de façon non prévisible.

Il est contre-indiqué d'administrer le rivaroxaban de façon concomitante avec des inhibiteurs puissants de la PGP, et aussi avec des inhibiteurs et inducteurs puissants du CYP3A4. Ces médicaments sont les suivants : érythromycine, clarithromycine, cyclosporine, verapamil, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, ritonavir, rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phenobarbital.

Surveillance :

Le monitoring de l'efficacité anticoagulante du rivaroxaban n'est pas recommandé. Aucun test de laboratoire n'est officiellement étalonné pour mesurer l'effet du rivaroxaban.

Coût et couverture d'assurance :

Le rivaroxaban est disponible en comprimé de 10, 15 ou 20 mg. Le tableau 1 compare les coûts d'acquisition du médicament avec ses comparatifs actuellement disponibles au formulaire de l'ICM, la warfarine et le dabigatran.

Tableau 1 : Comparaison des coûts et couverture des anticoagulants

	Warfarine	Dabigatran	Rivaroxaban
Coût quotidien à l'hôpital	5 mg die : 0,001\$	110 mg BID : 3,26\$ 150 mg BID : 3,26\$	15 mg die : 2,29\$ 20 mg die : 2,90\$
Coût mensuel à l'hôpital	0,03\$	97,80\$	77,85\$
Coût mensuel en externe	12\$	124\$	105\$
Couverture RAMQ	oui	Médicament d'exception : code CV155	Médicament d'exception : code CV155

Le rivaroxaban est couvert par la RAMQ dans les conditions suivantes :

- pour le traitement des personnes atteintes de thrombose veineuse profonde qui ne peuvent recevoir la thérapie constituée d'une héparine suivie d'un traitement par un antagoniste de la vitamine K (durée maximale de l'autorisation : 6 mois) (code CV157)
- chez les personnes qui présentent de la fibrillation auriculaire non valvulaire nécessitant une anticoagulothérapie (code CV155) :
 - chez qui l'anticoagulation avec la warfarine ou la nicoumalone ne se trouve pas dans l'écart thérapeutique visé;
 - ou
 - pour qui le suivi de l'anticoagulation avec la warfarine ou la nicoumalone n'est pas possible ou n'est pas disponible.

Les assurances-médicaments privées doivent couvrir le coût de ce médicament, minimalement aux mêmes conditions que la RAMQ. Certaines assurances privées n'exigent pas de justification pour la couverture.

À la lumière des informations publiées à ce jour dans la littérature, le rivaroxaban a été ajouté au formulaire pour l'indication de prévention de l'AVC en FA. Les comprimés de 15 et de 20 mg seront disponibles.

Le rivaroxaban (Xarelto®) : informations pratico-pratiques

1. Indications et dose

- Prévention de l'AVC en FA : 20 mg po die
(si Clcr estimée 30 à 49 ml/min : 15 mg po die)
Voir au verso pour critères d'inclusion et d'exclusion de ROCKET-AF
- Traitement de la thrombose veineuse profonde:
15 mg po BID pour 3 semaines puis 20 mg po die

Code médicament d'exception
RAMQ : CV155

Code médicament d'exception
RAMQ : CV157

La formule Cockcroft-Gault est utilisée pour l'estimation de la fonction rénale pour l'ajustement des doses de médicament : $Clcr = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids} \times 1,22}{\text{Créatininémie}}$ x 0,85 si femme

2. Contre-indications et précautions

Contre-indications :

- Grossesse ou allaitement
- Hémorragie active
- AVC ou saignement GI récent (<6 mois)
- Traitement systémique avec un des médicaments suivants : erythromycine, clarithromycine, cyclosporine, verapamil, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, ritonavir, rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phenobarbital, millepertuis
- Hépatopathie avec coagulopathie
- Hypersensibilité au rivaroxaban

Précautions :

- Clairance de la créatinine < 30 ml/min
- Risque de saignement augmenté (IRC, AINS ou antiplaquettaire, > 75 ans, etc)
- < 18 ans
- Présence de sténose mitrale
- Traitement concomitant avec fluconazole
- Non-adhérence au traitement

3. Changement du rivaroxaban vers la warfarine

Débuter warfarine aux doses de départ habituelles et continuer rivaroxaban. Mesurer INR (24h post-dose de rivaroxaban) au jour 2 ou 3, et cesser rivaroxaban si INR>2.

L'INR est influencé par la présence de rivaroxaban, il faut donc mesurer l'INR au creux thérapeutique de rivaroxaban, soit 24h post dose, ou juste avant la prochaine dose.

4. Changement de la warfarine vers le rivaroxaban

Cesser la warfarine et mesurer l'INR 2 jours plus tard. Débuter le rivaroxaban lorsque l'INR est ≤2,5.
Délai d'action du rivaroxaban : 2h

5. Utilisation péri-procédurale du rivaroxaban et saignements sous rivaroxaban

Le rivaroxaban a un t_{1/2} de 5 à 9h, et 11 à 13h chez les patients âgés ou IR. On compte 5 fois le t_{1/2} pour savoir quand on a éliminé le rivaroxaban de façon complète.

Pour une chirurgie majeure électorale, on cesse le rivaroxaban de 2 à 4 jours avant la procédure.

6. Réversibilité de l'effet anticoagulant

Les concentrés de 4 facteurs de coagulation (tels Octaplex ou Beriplex) peuvent renverser l'effet anticoagulant du rivaroxaban à une dose de 50 UI/kg IV, tel que mesuré par le temps de prothrombine chez 12 volontaires sains.

Revue d'utilisation du protocole d'extubation en fin de vie

L'ordonnance pré-imprimée d'extubation des patients en fin de vie a été implantée à l'Institut de Cardiologie de Montréal en 2011. Afin de revoir son utilisation, nous avons réalisé une revue des patients pour qui l'ordonnance a été utilisée entre janvier 2011 et juillet 2012.

Les patients inclus devaient avoir été référés au comité de soins palliatifs, ou leur ordonnance pré-imprimée devait avoir été traitée par la pharmacie. Les dossiers de 15 patients ont été analysés. Leurs caractéristiques de base se retrouvent dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques de base des patients		(n= 15)	
Âge moyen		73 ans	(±11 ans)
Sexe	Homme	73.3%	(11 pts)
	Femme	26.7%	(4 pts)
Poids moyen		72 kg	(±17 kg)
Unité de soins lors de l'application de l'ordonnance	Soins intensif post-op	40%	(6 pts)
	3 ^e Centre	13.3%	(2 pts)
	4 ^e Est	13.3%	(2 pts)
	Unité coronarienne	33.3%	(5 pts)
Cause	Complication chirurgicale/post-chirurgicale (dissection aortique/remplacement de valve/pontage)	53.3%	(8 pts)
	Mort subite/Arrêt cardio-respiratoire réanimé	26.7%	(4 pts)
	SCA	13.3%	(2 pts)
	OAP récidivant sur sténose aortique non corrigeable	6.7%	(1 pts)



INSTITUT DE
CARDIOLOGIE
DE MONTRÉAL

2.32 - ORDONNANCE PRÉ-IMPRIMÉE
EXTUBATION DES PATIENTS
EN FIN DE VIE

DATE

J	M	A
---	---	---



Avant d'appliquer cette ordonnance :

- Vérifier la pertinence de considérer le don d'organes ou de tissus
- Il est recommandé de faire une consultation en soins palliatifs

I - PHASE PRÉPARATOIRE POUR L'EXTUBATION

Objectif : Prévoir le moment de l'extubation dans le but de prévenir la détresse respiratoire par l'application des interventions proposées.

- Délai souhaitable pour la phase préparatoire : 6 h
- Heure prévue pour l'extubation : _____
- La sédation et l'analgésie doivent être maintenues jusqu'au décès du patient

1. INTERVENTIONS ET SOINS INFIRMIERS

Objectif : Viser le soulagement des symptômes, le confort du patient et offrir du soutien à la famille

- Aviser inhalothérapeute
- Aviser l'intervenant en soins spirituels
- Réduire le soluté de base à TVO (20 mL/h)
- Cesser l'alimentation entérale ou parentérale
- Cesser la ligne artérielle
- Cesser les signes vitaux
- Cesser la saturométrie et la capnométrie
- Cesser le moniteur cardiaque
- Avant l'extubation, préparer la médication nécessaire à l'administration du protocole de détresse, soit 3 fois la combinaison des 3 médicaments (voir protocole no. 3.27)
- Offrir aux membres de la famille qui le désirent l'opportunité d'être présents au chevet du patient au moment de l'extubation - Offrir soutien et accompagnement PRN

Note : Dans un contexte de fin de vie, l'hypoxie, l'hypotension artérielle ou la désaturation en O₂ ne sont pas des critères pour modifier le plan d'interventions



2.32 - ORDONNANCE PRÉ-IMPRIMÉE
EXTUBATION DES PATIENTS
EN FIN DE VIE



DATE J M A

I - PHASE PRÉPARATOIRE POUR L'EXTUBATION (SUITE)

1. SÉDATION, ANALGÉSIE ET SOULAGEMENT DES SYMPTÔMES RESPIRATOIRES

A- SÉDATION

- Maintenir le protocole de sédation déjà en cours
OU
- Débuter Midazolam (Versed^{MD}) 10 mg (0.1 mg/mL) dans 100 mL NaCl 0.9% à 6 mL/h (équivalent à 0.04 mg/Kg/h pour 70 Kg)
 - Augmenter de 3 mL q 10 min PRN ad sédation désirée (confort du patient)OU
- Débuter Propofol 10 mg/mL à 10 mL/h (équivalent à 1.4 mg/Kg/h pour 70 Kg)
 - Augmenter de 5 mL q 10 min PRN ad sédation désirée (confort du patient)

B- ANALGÉSIE ET SOULAGEMENT SYMPTÔMES RESPIRATOIRES

- Maintenir le protocole d'analgésie déjà en cours
OU
- Débuter Morphine 20 mg (0.2 mg/mL) dans 100 mL de NaCl 0.9% à 10 mL/h (équivalent à 0.03 mg/Kg/h pour 70 Kg)
 - Augmenter de 5 mL q 5 min PRN ad confort du patient

Note : L'utilisation du fentanyl n'est pas recommandée puisque cela pourrait induire de la rigidité musculaire et précipiter ou aggraver la détresse respiratoire.

2. AUTRE MÉDICATION

- Maintenir les Amines à débit fixe ad extubation
- Idealement 6 heures avant extubation ou au moins 2 heures avant**
- Furosémide (Lasix^{MD}) 80 mg IV
 - Méthylprednisone 100 mg IV
 - Scopolamine 0.4 mg SC ou IV

Puis 1 heure après la dose de lasix

- Si diurèse inférieure à 50 mL, donner furosémide 250 mg IV sur 1 h

30 minutes avant extubation

- Répéter Méthylprednisone 100 mg IV
- Répéter Scopolamine 0.4 mg SC ou IV

II - EXTUBATION

- Cesser la sonde gastrique (levine)
- Cesser la ventilation mécanique et retirer le tube endotrachéal
- Cesser l'oxygénothérapie et l'humidification
- Cesser tous les médicaments IV, sauf sédation et analgésie au moment de l'extubation
- Pas de succion nasopharyngée
- Administrer le protocole de détresse PRN (voir protocole no.3.27)

Signature du médecin : _____

Date : _____

La première phase de l'ordonnance est préparatoire. Plusieurs mesures sont suggérées afin de s'assurer que le patient et la famille sont bien préparés. Un délai de 6 heures est recommandé pour compléter toutes les étapes préparatoires. Le respect de différentes étapes de préparation a été évalué. Les résultats se retrouvent dans le tableau 2.

Tableau 2 : Critères d'évaluation pour le respect du processus proposé pour l'extubation (n= 15)			
L'équipe de soins palliatifs demandée en consultation par écrit		78.6%	(11 pts)
Visite de l'équipe de soins palliatifs		93.3%	(14 pts)
Temps écoulé entre de début de l'administration de médicaments de la phase préparatoire partie 1 (sédation et analgésie) et l'extubation		Moyenne : 9 heures (entre 1,3 h et 26,75 h) Délais < 2h : 2 pts	
Sédation et analgésie maintenue jusqu'au décès du patient		100%	(15 pts)
Échelle de niveau de soins	Feuille complétée	46.7%	(7 pts)
	Notée sur la feuille d'ordonnance	33.3%	(5 pts)
	Notée dans les notes d'évolution	6.7%	(1 pts)
	Notée dans les notes de l'infirmière	6.7%	(1 pts)
	Aucune mention	6.7%	(1 pts)

L'équipe de soins palliatifs n'a été demandée en consultation par écrit que pour 11 patients (78.6%). On pourrait en déduire qu'environ 20% des médecins étaient à l'aise d'utiliser le protocole sans le support de l'équipe. D'un autre côté, on note qu'une visite a été rendue à presque tous les patients (14/15). Il est donc possible qu'une demande verbale ait été faite. Il est fortement recommandé que l'équipe de soins palliatifs soit impliquée dans le dossier afin d'assurer un suivi et offrir un support adéquat, autant à la famille qu'à l'équipe traitante (infirmière, médecin, résident). Même si aucun problème ne semble présent au moment de la prise de décision, l'évolution de la situation pourrait nécessiter le support de l'équipe. De plus, dans certains cas, le médecin est à l'aise avec l'utilisation du protocole, mais d'autres membres de l'équipe traitante pourraient ne pas l'être et nécessiter du support.

Le délai préparatoire demandé a été respecté dans la plupart des cas (86.7%). Les patients pour qui le délai était plus court que 2 heures n'ont pas pu recevoir toute la pré-médication suggérée sur l'ordonnance pré-imprimée. Un de ces patients a nécessité l'administration de 4 protocoles de détresse suite à son extubation. L'autre patient semble avoir mieux toléré l'extubation et n'a reçu que 2 fois le protocole. Dans le cas des 2 patients qui ont reçu la pré-médication de la partie 2 plus tôt que prévu (soit plus de 6 heures avant l'extubation), aucun problème particulier n'a été décelé.

Tous les patients ont reçu de la sédation et de l'analgésie jusqu'au décès comme prévu par l'ordonnance.

L'échelle de niveau de soins est encore sous-utilisée. Le renforcement de cette démarche devrait être discuté avec les différents intervenants dans notre milieu. Heureusement, on constate que dans 80% des cas, l'information est tout de même documentée par le médecin soit sur la feuille de niveau de soins, soit sur la feuille d'ordonnance.

Parmi les étapes préparatoires proposées, une pré-médication est suggérée afin de prévenir les symptômes respiratoires et assurer le confort du patient lors de l'extubation. Une revue des médicaments administrés péri-extubation a été réalisée. Les résultats sont compilés dans le tableau 3.

Le choix de la sédation était adéquat pour tous les patients. Dans le cas de l'analgésie, l'ordonnance recommande de ne pas utiliser de Fentanyl puisque la rigidité musculaire est rapportée dans la littérature et pourrait précipiter ou aggraver la détresse respiratoire à l'extubation. Un seul patient a reçu du Fentanyl. La décision de maintenir le traitement déjà en cours n'a pas semblé nuire au patient. Celui-ci a reçu un seul protocole de détresse et est décédé sans souffrance apparente. Un patient était soulagé avec une perfusion d'hydromorphone puisqu'il était allergique à la morphine. L'extubation s'est aussi bien déroulée dans son cas.

Quatre patients n'ont pas reçu la pré-médication telle que prévue par l'ordonnance pré-imprimée d'extubation en fin de vie. Parmi ces patients, 2 patients n'ont reçu aucune pré-médication autre que la sédation et l'analgésie.

Pour le premier patient, l'ordonnance pré-imprimée utilisée était de la première version. Les médicaments pour la sédation et l'analgésie ne se retrouvaient pas sur la même feuille que la pré-médication. La pré-médication était prescrite, mais il n'y a aucune trace au dossier qu'elle ait été administrée. L'équipe de soins palliatifs a été demandée en consultation, mais ne semble pas avoir vu le patient (aucune note au dossier). Ainsi, il y a peut-être eu un manque de soutien et l'ordonnance n'était pas claire. Notez que le document a été modifié depuis.

L'autre patient était un de ceux pour qui le délai minimum de 2 heures de préparation ne semblait pas respecté. Tel que mentionné précédemment, l'extubation a été plus difficile nécessitant 4 protocoles de détresse pour soulager le patient. En révisant le dossier, on constate que la décision d'extuber a été prise plus de 3 heures avant l'heure réelle d'extubation. Donc, il aurait été possible d'administrer la pré-médication, mais celle-ci avait été rayée sur le protocole et les doses 30 minutes avant l'extubation ne semblent pas avoir été administrées malgré qu'elles étaient prescrites. Le protocole n'a été débuté que 1h20 avant l'extubation, avec le début de l'analgésie. Les raisons ne sont pas clairement identifiées.

Un patient n'a pas reçu de Lasix. Par contre, la décision a été prise de ne pas en administrer parce qu'il avait été dialysé la veille de l'extubation et ne présentait aucun signe de surcharge. Finalement un patient n'a pas reçu de methylprednisolone et a reçu une seule dose de scopolamine 30 min avant l'extubation. Ce patient était traité avec dexaméthasone 4 mg BID avant l'extubation et le délai minimum de 2 heures entre la prescription du protocole et l'extubation n'était pas respecté. Le patient a reçu 2 protocoles de détresse et est décédé paisiblement.

Tableau 3 : Critères d'évaluation pour le respect de la médication proposée pour l'extubation (n= 15)			
Sédation	Maintien du tx en place	4 pts (tous sous propofol)	
	Midazolam	26.7%	(4 pts)
	Propofol	73.3%	(11 pts)
Analgésie	Maintien du tx en place	3 pts (1 morphine, 1 hydromorphone, 1 fentanyl)	
	Morphine	86.7%	(13 pts)
	Hydromorphone	6.7%	(1 pts)
	Fentanyl	6.7%	(1 pts)
Pré-médication 6 heures avant extubation	Lasix (1ere dose)	80%	(12 pts)
	Methylprednisolone (1ere dose)	80%	(12 pts)
	Scopolamine (1ere dose)	80%	(12 pts)
	Délai vs extubation	Moyenne : 3h45min (entre 1h et 6h30 min) > 6h : 2 pts < 2h : 2 pts	
Suite de la pré-médication	Lasix (2e dose)	20%	(3 pts)
	Délai vs 1ere dose de Lasix	Moyenne : 1h	
	Methylprednisolone(2e dose)	78.6%	(11 pts)
	Scopolamine (2e dose)	80%	(12 pts)
	Délai vs extubation	Moyenne : 45 min (entre 30 et 90min)	
Protocole de détresse (total 30 x administrés)	Administration des 3 Rx	90%	27/30 protocoles administrés
	Dose adéquate selon le protocole de détresse	70%	21/30 protocoles administrés

Parmi les patients qui ont reçu une 2^e dose de Lasix, deux n'ont pas reçu la dose recommandée de 250 mg si diurèse < 50 ml/h dans l'heure qui suit la dose. Ces patients ont reçu 80 mg une 2^e fois. La réponse au traitement n'a pas été évaluée pour cette revue. Par contre, un de ces deux patient à reçu 5 fois le protocole de détresse en 45 minutes suivant l'extubation.

À noter que ce protocole de détresse doit être accompagné d'une *Échelle de niveaux de soins et statut de RCR* complétée

I – INDICATIONS

Ce protocole de détresse peut être appliqué en présence d'un ou de plusieurs des symptômes suivants :

- Inconfort respiratoire intolérable et constant au repos;
- Tachypnée, hyperpnée;
- Utilisation des muscles intercostaux et sub-claviculaires (tirage);
- Abdomen paradoxal (mouvement de l'abdomen vers l'intérieur pendant l'inspiration);
- Agitation presque constante; +/- confusion; +/- diaphorèse; +/- râles bronchiques; +/- cyanose;
- Anxiété intense (peur, crise de panique) face à l'impression de mort imminente.

II – MÉDICATION

- L'administration de **TROIS MÉDICAMENTS** est nécessaire pour soulager la détresse.
- Les trois médicaments doivent être administrés **UN À LA SUITE DE L'AUTRE** dans l'ordre suivant :
 - 1^{ère} seringue : Versed ; 2^{ème} seringue : Morphine ; 3^{ème} seringue : Scopolamine

Médicaments	Particularité	Dosage
1^{ère} seringue ■ Versed (5 mg/ml) (MidazolamMD)	▪ si poids < 70 Kg	▪ 5 mg (1 ml) SC q 20 min ou IV q 10 min x 3 PRN
	▪ si poids > 70 Kg	▪ 10 mg (2 ml) SC q 20 min ou IV q 10 min x 3 PRN
2^{ème} seringue ■ Morphine (10mg/ml)	▪ si patient reçoit 0 à 18 mg de morphine q 24h ou équivalent*	▪ 5 mg (0.5 ml) SC q 20 min ou IV q 10 min x 3 PRN
	▪ si patient reçoit > 18 mg de morphine q 24hou équivalent*	▪ 7.5 mg (0.75 ml) SC q 20 min ou IV q 10 min x 3 PRN
3^{ème} seringue ■ Scopolamine (0.4 mg/ml) (GlycopyrrolateMD)	▪ si patient reçoit Scopolamine PRN	▪ 0.4 mg (1 ml) SC q 20 min ou IV q 10 min x 3 PRN
	▪ si patient reçoit Scopolamine régulier ou est porteur d'un timbre de Scopolamine	▪ 0.8 mg (2 ml) SC q 20 min ou IV q 10 min x 3 PRN

* Consulter le pharmacien au besoin pour équivalence (si patient reçoit Dilaudid ou Fentanyl)

- **SI LE PATIENT EST NON SOULAGÉ APRÈS TROIS DOSES CONSÉCUTIVES DE LA COMBINAISON DES TROIS MÉDICAMENTS (x 3 PRN), AVISER LE MÉDECIN POUR AUGMENTATION DES DOSES.**
- Ce protocole de détresse peut être répété au besoin trois fois dans un 24 heures. Ce qui signifie que le patient pourrait recevoir au besoin 9 fois la combinaison des trois médicaments par 24 heures (voir exemple).

Par exemple :

- 8h30 Détresse respiratoire soulagée par 1 fois la combinaison des 3 médicaments.
- 10h00 Détresse respiratoire soulagée par 3 fois la combinaison des 3 médicaments donnés à 20 min. d'intervalle.
- 19h15 Détresse respiratoire soulagée par 2 fois la combinaison des 3 médicaments donnés à 20 min. d'intervalle.
- Donc ce patient a reçu 6 fois la combinaison des 3 médicaments dans les 24 heures.

III - SOINS ET SURVEILLANCE

- Assurer une présence continue auprès du patient et de sa famille, afin d'offrir soutien et accompagnement.
- Évaluer le confort et le soulagement du patient q 5 à 10 minutes.
- À ce stade, ne pas prendre les signes vitaux, ni la saturométrie et ne pas faire de succion nasopharyngée.

Lorsque le protocole de détresse a été administré aux patients, la plupart du temps, les 3 médicaments nécessaires (midazolam, morphine, scopolamine) étaient administrés. Les doses adéquates n'étaient pas toujours bien évaluées. L'erreur la plus fréquente était une mauvaise évaluation des doses totales de morphine entraînant l'administration d'une dose trop faible de morphine (voir protocole). En fait, il est important de tenir compte de la perfusion de narcotique dans le calcul de la dose de morphine reçue en 24 heures. Parmi les autres erreurs notées, un patient recevait de la scopolamine 0,8 mg alors qu'il aurait dû recevoir 0,4mg selon le protocole. Par contre, selon les notes de l'infirmière, ce patient présentait énormément de râles et il a reçu 5 fois le protocole de détresse. Il est à noter que parmi ces 5 protocoles, 2 ont été administrés avant même que l'extubation ait eu lieu. Dans ce contexte, l'équipe traitante aurait pu ajouter de la scopolamine régulièrement afin d'essayer de mieux contrôler les râles.

Une majorité de patients ont nécessité l'administration de protocole(s) de détresse. En moyenne, les patients ont reçu 2 protocoles de détresse. Par contre, la majorité des patients en ont reçu 1 seul. Trois patients ne semblent pas faire partie de la norme. Un patient a nécessité 4 protocoles et 2 patients ont nécessité 5 protocoles. Une explication est possible pour ces 3 patients :

- 1) dans un cas, le délai minimum de 2 heures de préparation n'était pas respecté,
- 2) dans un autre cas, le patient présentait beaucoup de râles avant même l'extubation,
- 3) pour le troisième patient, la 2^e dose de Lasix n'était pas adéquate.

Parmi les 30 protocoles administrés au total, 5 ont été donnés avant même que les patients n'aient été extubés. Mis à part le patient présentant des râles avant l'extubation, les autres raisons n'ont pas été spécifiées. La majorité des protocoles ont été administrés dans les 10 minutes qui ont suivi l'extubation (15/30).

Tableau 4 : Autres critères d'évaluation du déroulement de l'extubation (n= 15)		
Mise en place d'un tube en T	26.7%	(4 pts)
Administration du protocole de détresse	93.3%	(14 pts)
Nombre de protocoles de détresse administrés	Moyenne : 2.1 x /pt (entre 0 et 5)	
Famille présente au chevet lors de l'extubation	80%	(12 pts)
Temps écoulé entre l'extubation et le décès du patient	Moyenne : 2,6 h (entre 10 min et 10,3h) Information non-disponible pour 1 pt	

Deux patients pesaient plus de 100 kg. Un des deux est celui qui a reçu une 2^e dose de Lasix inadéquate et a nécessité plusieurs protocoles de détresse. L'autre est le seul patient qui n'a pas nécessité l'administration de protocole de détresse. Il serait pertinent de noter comment se déroule l'extubation avec d'autres patients obèses, afin d'évaluer si des problèmes particuliers sont à prévoir.

Finalement, la plupart des familles voulait être présente au chevet lors de l'extubation. Le temps entre l'extubation et le décès du patient est très variable, mais ne semble pas relié au bon suivi ou non de l'ordonnance pré-imprimée. Cette période ne semble pas non plus avoir une influence sur les symptômes post-extubation présentés par les patients. Enfin, l'extubation semble avoir été plus difficile chez 3 des patients évalués, mais dans 2 des 3 cas, la prémédication n'avait pas été respectée.

Recommandations :

- Malgré que l'assistance de l'équipe de soins palliatifs ne soit pas obligatoire, s'assurer que l'équipe soit contactée en cas de besoin, autant pour le personnel que la famille.
- Compléter l'échelle de niveau de soins pour tous les patients.
- Préciser sur l'ordonnance pré-imprimée que les doses de narcotiques en perfusion doivent être considérées dans l'évaluation de la dose de morphine du protocole de détresse

- Renforcer auprès des équipes, l'importance de la pré-médication et du 2 heures minimum de préparation
- Renforcer l'importance d'administrer une deuxième dose plus importante de Lasix (250mg) si diurèse inférieure à 50 ml en 1 heure.

Beriplex®

Le Beriplex® a remplacé déjà depuis un certain temps l'Octaplex®. Le changement au Beriplex® a été effectué suite à une décision d'Héma-Québec. Les deux préparations sont similaires au niveau du contenu en facteur de coagulation et à la présence d'héparine. On favorise l'utilisation de la dose la plus faible (2 à 3 vials) et il est suggéré de répéter la dose au besoin et ce, en raison de la clientèle de l'ICM qui représente une forte proportion de patients porteurs de valve mécanique. Le risque de thrombose relié à l'administration d'une forte dose est augmenté chez ces patients. Un document incluant les figures pour la préparation et l'administration du Beriplex® sera fait pour remplacer celui de l'Octaplex®.

Évaluation des carbapénems

Les carbapénems sont des B lactames structurellement comparables aux pénicillines. L'imipenem est le premier prototype des carbapénems. Son spectre d'activité très étendu permet une couverture de la majorité des gram positifs, négatifs et anaérobies. Seules quelques bactéries (bactéries atypiques, l'entérocoque faecium, le MRSA, le legionella, le X maltophilia, P. cepacia) ne répondent pas à l'imipenem et autres carbapénems.

Le meropenem possède une activité similaire à l'imipenem (légèrement supérieure à l'imipenem contre les gram négatifs, légèrement moins efficace contre les gram positifs, comparable contre les anaérobies). Le risque de convulsions serait légèrement inférieur à l'imipenem mais les différences ne seraient pas significatives. Pour sa part, l'ertapenem peut être utilisé en ambulatoire étant donné sa posologie unique quotidienne. Toutefois, contrairement aux autres carbapénems, l'ertapenem n'a que peu d'activité contre le P. aeruginosus et les acinetobacter.

Le doripenem posséderait une activité anti gram positifs comparable à l'imipenem et une activité contre les gram négatifs semblable au meropenem. Les effets indésirables seraient comparables aux autres carbapénems, mais le taux de convulsions serait inférieur à l'imipenem. À noter que tous les carbapénems nécessitent un ajustement en insuffisance rénale.

Médicament	Indication	Dose usuelle	Commentaires	Coûts quotidiens
Imipenem (Primaxin®)	Infection intra abdominale, respiratoire, urinaire, sepsis gynécologique, osseuse et tissus mous, endocardite à S aureus	500 mg IV q6 h	Le plus haut risque de convulsions de tous les carbapenem, principalement chez patients avec pathologies au SNC ou insuffisance rénale	~ 25\$
Meropenem (Merrem®)	Idem imipenem sauf pour endocardite et seule carbapenem indiquée dans les cas de méningite	500-1000 mg IV q8h	Meilleure couverture gram négatifs que l'imipenem; légèrement moins efficace contre les gram positifs	25-50\$
Ertapenem (Invanz®)	Pied diabétique, pneumonie acquise en communauté, infection urinaire compliquée, infection gynécologique, infection abdom + tissus mous	1 g q24 h	Utile pour utilisation ambulatoire, ne couvre pas bien le P auruginosa et les acinetobacters	53\$
Doripenem (Doribax®)	Infection urinaire compliquée, infection abdominale et pneumonie nosocomiale	500 mg IV q 8h	Spectre G+ comparable à imipenem et G- comparable au meropenem	~ 100\$

Sevrage de la nitroglycérine

Suite à une interrogation lors de la révision du protocole de nitroglycérine, le comité de pharmacologie s'est penché sur un aspect bien précis de la nitroglycérine, soit le sevrage. Très peu de données sont disponibles dans la littérature. Après analyse et réflexion, le comité recommande de diminuer le débit de la perfusion de nitroglycérine de 50% pour une période de 10 minutes puis d'interrompre complètement la perfusion par la suite.

Approuvé par l'Exécutif du CMDP le 19 décembre 2012