

# DES NOUVELLES DU COMITÉ DE PHARMACOLOGIE ....

La première réunion du Comité de pharmacologie de l'année **2015-2016** a eu lieu le 25 novembre 2015.

## RÉSUMÉ EN QUELQUES LIGNES :

- **Aide médicale à mourir**
- **Validité du DSQ vs liste de médicaments provenant de la pharmacie**
- **Réévaluation du protocole de thrombolyse**
- **Traitement des frissons**
- **Interaction warfarine et vaccination**

---

### Aide médicale à mourir

L'ordonnance pré-imprimée pour l'encadrement de l'aide médicale à mourir est présentée au Comité de pharmacologie. Le comité suggère certaines modifications et considère que l'ordonnance est apte à être utilisée en clinique en projet puisque elle devait être prête le 10 décembre 2015. Elle sera soumise au comité des protocoles pour approbation finale.

### Validité du DSQ vs liste de médicaments provenant de la pharmacie

Une équipe d'étudiants a procédé à la comparaison du bilan comparatif effectué en utilisant le DSQ ou la liste de médicaments provenant de la pharmacie du patient. Les objectifs du projet étaient d'évaluer la fiabilité de l'utilisation du DSQ pour faire le BCM, d'identifier les avantages et les inconvénients d'utiliser le DSQ versus la liste des pharmacies communautaires et d'identifier les raisons de divergences entre les deux listes.

### Méthodologie :

Un total de 147 patients ont été inclus dans le projet et le profil pharmacologique du DSQ a été comparé à la liste des pharmacies communautaires.

## Résultats :

En moyenne, le temps économisé pour obtenir la liste via le DSQ était de 26,39 minutes [IC 95%, 19,37 - 33,41]. Le nombre de divergences répertoriées causées par le DSQ était de 202 (donc moyenne de 1,4/pt) dont 33% étaient majeures. Les deux raisons principales expliquant l'absence de certains médicaments au profil du DSQ étaient dues au fait qu'ils étaient en attente aux dossiers des pharmacies communautaires ou que la prescription s'était retrouvée dans l'historique du DSQ. Par exemple, un patient a une prescription pour diminuer son bisoprolol de 5 mg à 2,5mg. L'ordonnance de 5mg est cessée et celle de 2,5 mise en attente le temps que le patient termine les comprimés de la maison. Aucune ordonnance de bisoprolol se retrouve dans la liste du DSQ.

Conclusion : Pour l'instant, nous suggérons d'utiliser le profil pharmacologique du DSQ seulement pour obtenir des informations complémentaires ou lorsqu'il est impossible d'avoir accès à la liste des pharmacies communautaires. Nos résultats ont été transmis aux responsables du DSQ et les données seront aussi publiées.

## Réévaluation du protocole de thrombolyse

Le comité s'est penché sur le protocole de thrombolyse qui n'avait pas été révisé depuis quelques années.

## Thrombolyse dans les syndromes coronariens

Avec le perfectionnement des techniques d'angioplastie et grâce aux percées pharmacothérapeutiques des dernières décennies, le nombre d'infarctus aigus du myocarde avec sur élévation du segment ST (STEMI) est en constante diminution. Aujourd'hui, les STEMI comptent pour environ 25% des SCA. En outre, la mortalité globale de ce syndrome a également chuté à environ 4.5% à 30 jours. Il est important de rappeler que la mortalité est généralement plus élevée chez les femmes que les hommes. Pour éviter des complications allant jusqu'au décès, une stratégie agressive de reperfusion comptant sur l'angioplastie coronarienne, avec pose d'un tuteur coronarien, ou l'emploi d'agent thrombolytique doit être mise en place. Selon les recommandations de l'ACC et de l'AHA, l'angioplastie coronarienne devrait être privilégiée par rapport à la thrombolyse étant donné son efficacité supérieure (réduction de 2% de mortalité absolue; recommandation IA). Dans la mesure du possible, la procédure devrait être débutée moins de 90 minutes après l'arrivée du patient à l'hôpital. Pour les établissements n'ayant pas de laboratoire d'hémodynamie, un transfert vers un centre habilité à faire cette procédure devrait être instauré, et ce, moins de deux heures après l'admission du patient. Dans les cas où une angioplastie ne peut pas être pratiquée ou si le délai s'avère trop long (c.-à-d.  $\geq$  2 heures), la thrombolyse devient une alternative adéquate. La thrombolyse devrait être employée chez les patients présentant des symptômes depuis moins de 12 heures mais peut

être envisagée jusqu'à 24 heures après la présentation initiale. Le tableau suivant présente les différents agents thrombolytiques disponibles commercialement.

Fibrinolytic Agent	Dose	Fibrin Specificity*	Antigenic	Patency Rate (90-min TIMI 2 or 3 flow)
<i>Fibrin-specific:</i>				
Tenecteplase (TNK-tPA)	Single IV weight-based bolus†	++++	No	85% <sup>328</sup>
Retepase (rPA)	10 U+10-U IV boluses given 30 min apart	++	No	84% <sup>314</sup>
Alteplase (tPA)	90-min weight-based infusion‡	++	No	73% to 84% <sup>314,324,326</sup>
<i>Non-fibrin-specific:</i>				
Streptokinase§	1.5 million units IV given over 30–60 min	No	Yes	60% to 68% <sup>324,329</sup>

À l'ICM, le RtPa est le seul agent thrombolytique disponible et plusieurs contre-indications absolues et relatives peuvent empêcher l'utilisation de cet agent.

### Contre-indications à la thrombolyse

#### Absolues

- ↘ Antécédent d'hémorragie intracrânienne
- ↘ Lésion structurelle vasculaire cérébrale connue (e.g. malformation artérioveineuse)
- ↘ Tumeur intracrânienne maligne primaire ou métastatique
- ↘ Accident cérébro-vasculaire récent (< 3mois)
- ↘ Hémorragie interne active (excluant menstruations)
- ↘ Traumatisme crânien ou facial récent (< 3mois)
- ↘ Chirurgie intracrânienne ou intraspinale récente (< 2 mois)
- ↘ Hypertension sévère et non contrôlée (ne répondant pas aux antihypertenseurs IV)
- ↘ Dissection aortique suspectée

#### Relatives

- ↘ Histoire d'hypertension sévère, chronique, mal-contrôlée
- ↘ Hypertension sévère à la présentation (TAS > 180mmHg ou TAD > 110mmHg)
- ↘ Antécédent d'accident cérébro-vasculaire ischémique (> 3mois)
- ↘ Démence
- ↘ Pathologie intracrânienne connue, non couverte dans les contre-indications absolues
- ↘ Chirurgie majeure récente (< 3 semaines)
- ↘ Hémorragie interne récente (2 à 4 semaines)
- ↘ Ponction sur vaisseau non-compressible
- ↘ Grossesse
- ↘ Ulcère peptique actif
- ↘ Anticoagulation orale ou intraveineuse
- ↘ RCR traumatique ou prolongé (> 10min)

### Rôle de la thrombolyse dans les thromboses de valve

Les thromboses de valve s'avèrent une des complications les plus graves suite à un remplacement valvulaire. L'incidence de thrombose (symptomatique ou non) peut atteindre 13% la première année et jusqu'à 20% pour les valves mécaniques en position tricuspидienne. Bien qu'un niveau d'anticoagulation insuffisant représente le principal facteur de risque de thrombose de valves, l'incidence de thrombus, en

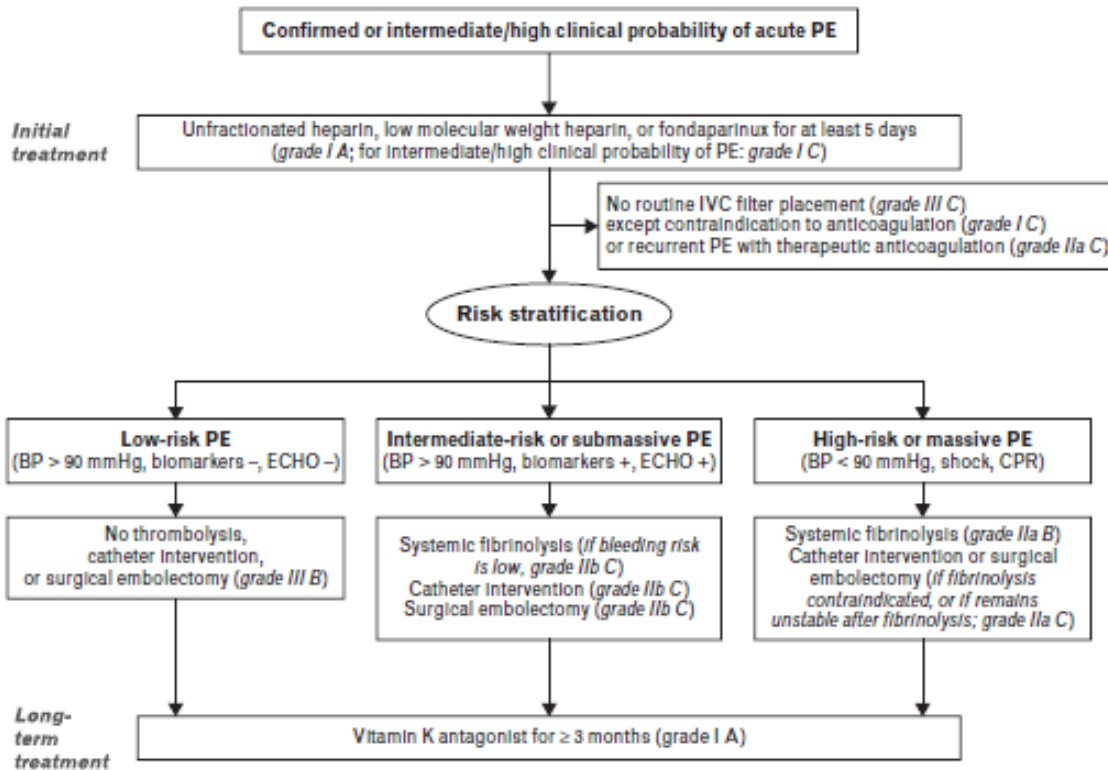
position aortique ou mitrale, varie de 0.5 à 4% par année malgré des RNIs thérapeutiques (les valves en position mitrale étant évidemment plus à risque). Bien qu'une chirurgie d'urgence pour retirer le thrombus et/ou remplacer la valve soit souvent indiquée, d'autres avenues thérapeutiques telles que la thrombolyse peuvent être envisagées dans certains cas. L'efficacité de la thrombolyse dans les cas de thromboses de valve dépasse 80%, et même 90% dans les cas non obstructifs. Toutefois, les complications hémorragiques et thrombotiques ne sont pas négligeables. En effet, le risque de saignement intracrânien peut atteindre 5%, tout comme les saignements périphériques (gastro-intestinaux, pulmonaire, etc.). Les complications thrombotiques telles que les AVC non hémorragiques sont plus fréquentes pour les valves du côté gauche du cœur et peuvent atteindre 10% si une fibrillation auriculaire est également associée. Outre la FA, un thrombus valvulaire > 1 cm<sup>2</sup> et des épisodes thrombotiques passés comptent parmi les facteurs de risque indépendant de complications thrombotiques.

### **Agents recommandés, contre-indications et procédure**

Les agents thrombolytiques recommandés en thrombose de valve sont les mêmes qu'en STEMI. Par ailleurs, les contre-indications sont également similaires à celles de l'infarctus. Par contre, une chirurgie valvulaire datant de moins de deux semaines est également une contre-indication à la thrombolyse. L'alteplase serait un choix légèrement plus avantageux en raison de son début d'action et de sa réversibilité plus rapide que les autres agents. Toutefois, les risques de saignements intracrâniens pourraient être légèrement plus élevés avec cet agent. Les doses recommandées sont ajustées selon le poids et se retrouvent dans le protocole de thrombolyse.

### **Thrombolyse en embolie pulmonaire**

L'embolie pulmonaire (EP) est une complication médicale avec un potentiel léthal très élevé (ad 30% chez les patients instables). Plus de 95% des cas d'EP proviennent de thrombi au niveau des membres inférieurs et de la région pelvienne. La grande majorité des décès attribués à une EP sont secondaires à une insuffisance ventriculaire droite du à un large thrombus causant une hypotension sévère. Une prise en charge rapide et agressive de l'EP à l'aide d'anticoagulants est donc nécessaire. C'est l'état de stabilité hémodynamique du patient qui orientera le choix de la thérapie initiale de l'EP. Chez les patients stables, un traitement à base d'héparine IV à haute dose (PTT ~80 secondes) reste l'option à privilégier. En effet, différentes meta analyses ne démontrent aucun avantage de la thrombolyse sur l'héparine et serait associée à un risque de saignements majeurs plus important. Cependant, chez les patients instables hémodynamiquement, spécifiquement ceux présentant une hypotension marquée (c.-à-d. TAS < 90 mm Hg ou baisse > 40 mmHg par rapport à la valeur de base) avec des signes de défaillance du ventricule droit, la thrombolyse représente la meilleure avenue. Une thrombectomie d'urgence reste le seul choix dans les cas d'échec à la thrombolyse. Chez les patients stables mais avec un potentiel de détérioration élevée (ex : EP bilatérale extensive, BNP ou troponines positives, hypokinésie du ventricule droit, etc.), l'utilisation de la thrombolyse serait également à considérer. L'algorithme suivant indique la marche à suivre dans les cas d'EP.



Les contre-indications de la thrombolyse sont les mêmes qu'en STEMI et en thrombose de valves. Bien que plusieurs agents peuvent être utilisés, l'alteplase reste l'option thérapeutique retenue à l'ICM.

## Thrombolyse à l'ICM (résumé)

	Indications	dose
<b>Infartus du myocarde</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ En l'absence de contre-indication, pour les patients en STEMI dont les symptômes ont débuté, il y a moins de 12 heures, lorsqu'une angioplastie coronarienne ne peut être faite dans les 120 premières minutes. (I A)</li> <li>➤ En l'absence de contre-indication et lorsque l'angioplastie coronarienne n'est pas disponible, la thrombolyse est indiquée pour les patients lorsqu'il y a preuve d'ischémie clinique et/ ou à l'ECG dans les 12 à</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Pour poids <math>\geq 67</math>kg : 15mg I.V. en bolus, suivi par une perfusion de 50mg I.V. sur 30 minutes (100mL/h), puis 35mg I.V. sur 60 minutes</li> <li>➤ Pour poids <math>&lt; 67</math>kg : 15mg I.V. en bolus, suivi par une perfusion de 0.75mg/kg I.V. sur 30 minutes, puis 0.5mg/kg I.V. sur 60 minutes.</li> <li>➤ Débuter l'héparine selon protocole <b>standard</b> avec ou sans bolus</li> </ul>

	24 heures du début des symptômes et qu'une large partie du myocarde est à risque ou qu'il y a présence d'instabilité hémodynamique. (IIa C)	
<b>Thrombose de valve</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Thrombose de valve du cœur droit (IIa B)</li> <li>➤ Thrombose de valve du cœur gauche si le caillot est &lt; 5mm/ 0,8cm<sup>2</sup> et non mobile, NYHA classe I ou II, récent (&lt;14 jours) (IIa B)</li> <li>➤ Thrombose de valve du cœur gauche si caillot &gt; 5mm/ 0,8cm<sup>2</sup> et patient non éligible à la chirurgie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Pour poids ≥ 67 kg: 10mg I.V. en bolus, suivi par une perfusion de 90mg I.V. sur 2 heures</li> <li>➤ *Pour poids &lt; 67 kg: 20mg I.V. en bolus, suivi par une perfusion de 30mg I.V. sur 3 heures (10mg/h)</li> <li>➤ Débuter protocole d'héparine standard avec ou sans bolus à la fin de la perfusion</li> </ul>
<b>Embolie pulmonaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Patient avec embolie pulmonaire et choc ou hypotension (I B)</li> <li>➤ Patient avec embolie pulmonaire sans choc ou hypotension, présentant des signes cliniques de décompensation hémodynamique (IIa B)</li> <li>➤ Élévation BNP/troponines</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Perfuser 100 mg sur deux heures</li> <li>➤ Débuter l'héparine protocole standard vers la fin ou immédiatement après la perfusion une fois que le PTT ou TT est 2 fois la normale</li> </ul>

\*La posologie réduite d'alteplase est suggérée pour les patients de petits poids sans recommandations précises. Un poids de 67 kg a donc été pris comme norme pour s'harmoniser avec les doses utilisées en STEMI.

### Choix de l'agent fibrinolytique à l'ICM

Jusqu'à récemment, la streptokinase (SK), l'alteplase (RTPA) et le tenecteplase (TNKase) étaient les trois agents fibrinolytiques disponibles à l'ICM. Il est recommandé de ne conserver que le RTPA pour les raisons suivantes.

- Seuls le RTPA et la SK sont approuvés dans le traitement de l'embolie pulmonaire par Santé Canada et la FDA. Bien que des études montrent l'efficacité du TNKase, il n'est pas approuvé pour cette indication.
- L'expérience clinique avec le RTPA et la SK est de beaucoup supérieure à celle du TNKase dans le traitement des thrombi valvulaires et des protocoles d'administration de ces agents ont été validés dans la littérature.
- Dans les SCA avec élévation du segment ST, les agents se liant spécifiquement à la fibrine tels que le RTPA et le TNKase sont plus efficaces que les molécules qui ne le sont pas comme la SK (environ 1% de moins de mortalité en absolue à 30 jours pour le RTPA vs la SK).
- En raison de l'apparition possible d'anticorps à la SK, on ne devrait pas répéter cet agent s'il a été utilisé depuis plus de cinq jours. L'effet thérapeutique de la SK s'en trouve grandement diminué. Cette neutralisation de la SK peut perdurer jusqu'à un an.
- Le TNKase avait été remplacé à l'ICM l'an dernier par le RTPA en raison d'une rupture d'inventaire de ce produit qui a duré quelques mois.

Cette évaluation a mené à une mise-à-jour du protocole de thrombolyse à l'ICM

## Traitement des frissons post-op

Les frissons post-opératoires représentent des mouvements involontaires d'un ou de plusieurs groupes de muscles qui surviennent généralement tôt lors de la phase d'éveil. Ce type d'effets indésirables est plutôt fréquent, puisque de 6 à 65% des patients qui subissent une chirurgie risquent d'en souffrir. Le jeune âge et le sexe masculin, la durée de la chirurgie de même que la non utilisation d'une couverture chauffante en post opératoire immédiat sont parmi les facteurs de risque les plus souvent rapportés. De plus, l'agent anesthésique utilisé peut influencer l'incidence de frissons. En effet, l'utilisation d'agents halogénés augmenterait les risques de frissons de manière plus importante que le propofol.

Plusieurs hypothèses ont été formulées pour expliquer l'origine des frissons post-opératoires, notamment : l'hypothermie durant la chirurgie, la douleur post-opératoire, l'alcalose respiratoire, etc. Selon les données disponibles, il existerait deux principaux types de frissons post-opératoires : ceux associés à une vasoconstriction cutanée secondaire à l'hypothermie de la procédure chirurgicale et un autre type relié à une vasodilatation cutanée, non tributaire d'une hypothermie. Le premier type se distingue par trois phases incluant une réaction secondaire aux agents anesthésiques, une diminution du métabolisme basal et enfin, une exposition des organes et viscères à une température plus froide lors de la perte d'intégrité cutanée. La deuxième sorte de frissons dépendrait principalement de l'intensité de la douleur post-opératoire. La première conséquence des frissons post-opératoires est l'inconfort ressenti par les patients. Les frissons peuvent également augmenter la douleur post-opératoire, surtout

lorsque les muscles sollicités se trouvent dans la région corporelle touchée par la chirurgie. Enfin, l'une des conséquences les plus importantes des frissons post-opératoires est sans doute une augmentation de la consommation tissulaire d'oxygène ( $VO_2$ ) de l'ordre de 40 à 120% par rapport à un individu ne présentant aucun frisson post-opératoire. Cette diminution de la  $VO_2$  se traduit fréquemment par un besoin plus élevé en agents vasopresseurs et en une diminution de la  $SvO_2$ .

## Prévention et traitement des frissons post-opératoires

La prévention de l'hypothermie post-opératoire demeure la meilleure approche thérapeutique pour éviter les frissons après une chirurgie. Ainsi, l'utilisation d'une couverture chauffante 30 minutes avant l'induction de l'anesthésie permet de réduire considérablement le phénomène de redistribution de la chaleur interne, ce qui peut diminuer l'incidence de frissons post-opératoires. Une autre méthode efficace consiste à réchauffer les solutés et produits sanguins administrés durant la procédure chirurgicale. Concernant le traitement des frissons post-opératoires, plusieurs agents pharmacologiques ont été étudiés. Ainsi, les opiacés, les agonistes  $\alpha_2$ , le sulfate de magnésium, les corticostéroïdes, les antagonistes de la sérotonine et même le méthylphénidate ont déjà été évalués dans le traitement des frissons post-opératoires. Différents agents opiacés ont été étudiés dans les cas de frissons post-opératoires avec des résultats mitigés. Ainsi, des doses de morphine de 2 à 10 mg, ne semblent pas très efficaces pour réduire l'incidence de frissons. Toutefois, une perfusion continue à des doses variant de 0.2 à 0.5 mg/Kg/h (précédée d'un bolus de 1 à 4 mg/Kg) réduirait d'environ 60% le risque de frissons post-opératoires. Des résultats comparables peuvent être obtenus avec des doses de fentanyl de 1.7  $\mu$ g/Kg. Toutefois, des doses plus faibles (ex. : 25  $\mu$ g) seraient inefficaces. Ces agents agissent principalement sur le récepteur  $\mu$ , un récepteur partiellement impliqué dans les frissons post-opératoires. Parmi les différents opiacés testés, le meperidine demeure celui qui offre la meilleure efficacité pour contrer les frissons post-opératoires. A des doses de 1 mg/kg, le meperidine serait supérieur aux autres agents, en partie en raison de son action sur les récepteurs opiacés  $\kappa$  qui favoriserait une vasoconstriction cutanée, réduisant du même coup l'hypothermie secondaire aux agents anesthésiques. En effet, ce récepteur serait l'un des plus stimulés chez les mammifères dans le processus de thermorégulation. Des doses de 1 mg/Kg sont généralement recommandées (N.B. 75 mg de meperidine  $\sim$  10 mg de morphine ou 100  $\mu$ g de fentanyl). Parmi les autres classes pharmacologiques étudiées dans le contrôle des frissons post-opératoires, on retrouve les  $\alpha$  bloquants (ex. : clonidine et dexmedetomidine) et le tramadol. Les  $\alpha$  bloquants possèdent une certaine efficacité, mais les doses nécessaires (ex. : clonidine 75  $\mu$ g) amènent trop de bradycardie et d'hypotension. Le tramadol à des doses de 1 à 2 mg/kg permettrait également de réduire l'incidence de frissons secondaires à une chirurgie mais pourrait être associé à un syndrome sérotonergique. Concernant le magnésium IV, des doses de 30 mg/kg (2 g pour un individu de 70 kg) permettraient également de réduire les frissons après une intervention chirurgicale et en hypothermie provoquée. Toutefois, l'efficacité du magnésium dans ce dernier contexte serait moins prononcée que celle du meperidine. Un effet neuroprotecteur, stabilisant les membranes cellulaires, réduisant ainsi la propension aux frissons pourrait expliquer les bénéfices du magnésium.



### Conclusion

Les frissons secondaires à l'hypothermie suite à une chirurgie est un effet indésirable très inconfortable pour les patients, au même titre que la douleur post-opératoire. Parmi les agents les plus efficaces, la meperidine à 1 mg/Kg serait l'option à privilégier. L'utilisation du magnésium IV peut également être envisagée, bien que son efficacité ne soit pas aussi bien démontrée.

### Anticoagulant coumarinique et vaccination

Deux cas d'élévation inexplicable du INR à la suite de la vaccination ont été rencontrés récemment chez deux de nos patients. Suite à une revue de la littérature, on comprend qu'un certain nombre de cas d'élévation de INR à la suite d'une vaccination contre l'influenza ont été rapportés dans la littérature. Toutefois, il s'agit principalement de cas isolés et une étude de plus grande envergure a conclu à l'absence d'impact de la vaccination sur l'anticoagulation chez les patients vaccinés contre l'influenza. Le comité suggère aux cliniciens de faire preuve de vigilance pour les patients considérés à plus haut risque de saignements, mais de ne pas priver ces patients d'une vaccination prouvée diminuer autant la mortalité que les événements ischémiques chez les patients coronariens (étude FLU-ACS).