FOIRE AUX QUESTIONS

ENDOCRINOLGIE, CARDIOLOGIE ET PNEUMOLOGIE

Document élaboré par le Regroupement de pharmaciens experts en soins intensifs de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec

Décembre 2020

Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec APES

L'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.) est un syndicat professionnel constitué en personne morale en vertu de la Loi sur les syndicats professionnels (L.R.Q., chapitre S-40). Elle s'assure de la valorisation et de l'avancement de la pratique pharmaceutique en prenant appui sur l'expertise, les initiatives et les réalisations innovatrices de ses membres. L'A.P.E.S. a également la responsabilité de défendre et de faire progresser les intérêts professionnels et économiques de ses membres auprès des autorités compétentes. L'A.P.E.S. représente l'ensemble des pharmaciens répartis dans toutes les catégories d'établissements publics de santé du Québec.

RÉDACTION, CONSULTATIONS ET REMERCIEMENTS

ÉQUIPE DE PROJET

Auteurs

Par ordre alphabétique :

Mathieu Desgroseillers, Pharm.D., M.Sc., BCCCP
Pharmacien, Hôpital Honoré-Mercier du CISSS de la Montérégie-Est

Anh Thu Do, Pharm.D., M.Sc., BCPS
Pharmacienne, Site Glen du Centre universitaire de santé McGill

Marie-Laurence Parent-Blais, Pharm.D., M.Sc.
Pharmacienne, Hôpital du Haut-Richelieu du CISSS de la Montérégie-Centre

Anthony Rainone, Pharm.D., M.Sc., M.Sc. (immunologie)
Pharmacien, Hôpital général de Montréal du Centre universitaire de santé McGill

Réviseur

David Williamson, B.Pharm., M.Sc., Ph.D.
Professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal
Chercheur au Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur
Pharmacien, Hôpital du Sacré-Cœur-de-Montréal du CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal

Lecteur externe

Marc Perreault, M.Sc., Pharm.D., BCPS, FSCPH, FOPQ
Professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal
Pharmacien, Hôpital général de Montréal du Centre universitaire de santé McGill

ÉQUIPE DE L'ÉDITION

Coordination et révision

François E. Lalonde, B.Pharm., M.Sc.
Pharmacien et adjoint professionnel à la direction générale, A.P.E.S.

Révision linguistique

Marie-Claude Coppex-Mudry, M. A.
Linguiste, Coppex-Rédaction enr.

Conception graphique

Dominic Blais
Graphiste, Cab Design

Avec la collaboration de

Blandine Ceccarelli, adjointe administrative, A.P.E.S.

Sonia Fredj, conseillère en communication, A.P.E.S.

Le présent document a été validé par les membres du Regroupement de pharmaciens experts (RPE) en soins intensifs de l'A.P.E.S.

REMERCIEMENTS

Le RPE en soins intensifs tient à remercier les membres du conseil d'administration de l'A.P.E.S., notamment M. François Paradis, président, et Mme Linda Vaillant, directrice générale, ainsi que M. François E. Lalonde, adjoint professionnel à la direction générale, pour leur engagement et leur soutien à la rédaction et à la diffusion de cet outil. Le RPE en soins intensifs remercie également MM. David Williamson et Marc Perreault pour leurs commentaires ainsi que les membres de la permanence de l'A.P.E.S. qui ont contribué à l'élaboration et à la révision de ce document.

Dépôt légal
Copyright© 2020 A.P.E.S. – tous droits réservés
ISBN : 978-2-9817904-5-3
Dépôt légal – Bibliothèque Nationale du Québec, 2020
Dépôt légal – Bibliothèque Nationale du Canada, 2020

A.P.E.S.
4050, rue Molson, bureau 320, Montréal (Québec) H1Y 3N1
Téléphone : 514 286-0776
Télécopieur : 514 286-1081
Courrier électronique : info@apesquebec.org

Pour citer ce document : Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.). Foire aux questions - Endocrinologie, cardiologie et pneumologie. Document élaboré par le Regroupement de pharmaciens experts en soins intensifs. Montréal, Québec : A.P.E.S.;2020. 17 p.

AVERTISSEMENT

Cette foire aux questions (FAQ) vise à répondre à des questions cliniques que tout pharmacien d'établissements pratiquant aux soins intensifs peut se poser lors de la prise en charge de patients atteints de la COVID-19. Étant donné l'absence de positionnement clair et les zones grises de la littérature scientifique sur la COVID-19, le RPE en soins intensifs a décidé de décrire en détail certaines pratiques cliniques appliquées par ses membres dans leurs milieux de travail respectifs de missions diverses. Les pratiques proposées ne remplacent pas le jugement clinique, mais elles servent à établir une base de discussion pour les pharmaciens d'établissements ayant à prendre des décisions sur le sujet de cette FAQ. Le lecteur est fortement invité à consulter les références citées dans la FAQ ainsi que toutes les autres récemment publiées sur le sujet. **Compte tenu de l'évolution rapide des données et de la recherche scientifiques sur la COVID-19 depuis décembre 2020, certaines informations contenues dans ce document pourraient être périmées et doivent être utilisées avec discernement.**

TABLE DES MATIÈRES

SIGLES ET ABRÉVIATIONS IV

LEXIQUE IV

QUESTION 1. ENDOCRINOLOGIE
COMMENT PRENDRE EN CHARGE LA GESTION DE LA GLYCÉMIE DES PATIENTS ATTEINTS DE LA COVID-19 ? 1

Désordres métaboliques chez les patients atteints de la COVID-19 1

Cibles glycémiques parmi les patients atteints de la COVID-19 1

Références 3

QUESTION 2. CARDIOLOGIE
QUELLE EST LA PLACE DES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES DANS LES COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES ASSOCIÉES À LA COVID-19 ? 4

Atteinte du système cardiovasculaire 4

Complications cardiovasculaires associées à la COVID-19 4

Références 5

QUESTION 3. PNEUMOLOGIE
QUELLE EST LA PLACE DES VASODILATATEURS PULMONAIRES POUR LES PATIENTS SOUS VENTILATION MÉCANIQUE PRÉSENTANT UN SDRA SÉVÈRE DANS LE CONTEXTE DE LA COVID-19 ? 6

Utilisation des vasodilatateurs pulmonaires inhalés aux soins intensifs 6

Utilisation de l'oxyde nitrique inhalée 6

Utilisation des prostacyclines et de la milrinone en inhalation 7

Utilisation de l'époprosténol en inhalation au CHUM 7

Expérience clinique au CHAUR de Trois-Rivières du CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec 8

Expérience clinique à l'Hôpital Honoré-Mercier de Saint-Hyacinthe du CISSS de la Montérégie-est 9

Références 10

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

A.P.E.S.	Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec
BID	Deux fois par jour
CHAUR	Centre hospitalier affilié universitaire régional
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CISSS	Centre intégré de santé et de services sociaux
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
COVID-19	Maladie à coronavirus causée par le SARS-CoV-2
ECMO	Oxygénation membranaire extracorporel
ECG	Électrocardiogramme
ICP	Interventions coronariennes percutanées
iNO	Oxyde nitrique inhalé
IV	Intraveineux
QTc	Intervalle QT corrigé
RPE	Regroupement de pharmaciens experts
SC	Sous-cutané
SCA	Syndrome coronarien aigu
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aiguë (*acute respiratory distress syndrome*)
SEC	Société européenne de cardiologie
SI	Soins intensifs
STEMI	Infarctus du myocarde avec élévation des segments ST
TNG	Tube nasogastrique

LEXIQUE

Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (1,2) **:** phénomène aigu secondaire à la réponse inflammatoire pulmonaire diffuse qui se manifeste par des dommages alvéolaires, une augmentation de la perméabilité vasculaire, des infiltrats, de l'hypoxémie et une altération des échanges gazeux avec une diminution de l'oxygénation (PaO2 / FiO2 ≤ 300).

1. Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD et coll. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. BMJ Open Respir Res 2019;6:e000420. Doi: 10.1136/bmjresp-2019-000420.

2. Ferguson ND, Fan E, Camporota L et coll. The Berlin definition of SDRA: an expanded rationale, justification, and supplementary material. Intensive Care Med 2012;38:1573–82. doi:10.1007/s00134-012-2682-1.

Cas clinique pour les questions 1 et 2

M. GB, homme de 71 ans, connu pour souffrir de fibrillation auriculaire, d'hypertension artérielle, de maladie cardiovasculaire et de diabète de type 2, est admis aux soins intensifs (SI), ventilé à la suite d'un diagnostic de pneumonie à COVID-19 et d'une saturation à l'urgence de 81 %. Les ordonnances d'admission comportent une échelle d'insuline régulière toutes les 4 heures, mais l'infirmière indique que, depuis les 3 dernières administrations d'insuline aux heures indiquées, elle ne parvient pas à contrôler les taux de glycémie.

QUESTION 1. ENDOCRINOLOGIE

COMMENT PRENDRE EN CHARGE LA GESTION DE LA GLYCÉMIE DES PATIENTS ATTEINTS DE LA COVID-19 ?

DÉSORDRES MÉTABOLIQUES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE LA COVID-19

> L'infection par la COVID-19 peut être diabétogène (1), mais le diabète est aussi considéré comme un facteur de risque de mortalité en présence de COVID-19.

L'infection par la COVID-19 peut être diabétogène (1), mais le diabète est aussi considéré comme un facteur de risque de mortalité en présence de COVID-19. Une étude rétrospective observationnelle a décrit cette relation et a même associé l'hyperglycémie non contrôlée à de mauvais résultats cliniques, dont le décès et la durée de séjour (2). En outre, une petite étude monocentrique a démontré une association entre la glycémie journalière moyenne au jour 1 de l'hospitalisation et une radiographie des poumons compatible avec le SDRA (3). Elle a signalé l'importance potentielle d'un contrôle rapide de la glycémie (4). Finalement, une grande étude de cohorte menée dans la ville de Wuhan, auprès de patients diabétiques infectés par la COVID-19, associe le contrôle de la glycémie (soit des valeurs entre 3,9 et 10 mmol/L) à une diminution de la mortalité à 28 jours, toutes causes confondues (5). Deux études prospectives monocentriques, portant sur des patients gravement malades, qui n'étaient pas atteints de la COVID-19, ont soulevé l'importance d'un contrôle intensif de la glycémie (6,7). Par la suite, une étude prospective multicentrique a nuancé ces résultats en démontrant qu'un contrôle conventionnel de la glycémies (défini par une cible de glycémie inférieure ou égale à 10 mmol/L) diminuait la mortalité comparativement à un contrôle de la glycémie intensif (défini par une cible de glycémie entre 4,5 et 6 mmol/L) (8).

CIBLES GLYCÉMIQUES PARMI LES PATIENTS ATTEINTS DE LA COVID-19

En revanche, des lacunes existent dans la littérature. En raison de la nature rétrospective des études, il est difficile d'établir un lien de causalité entre l'hyperglycémie et une augmentation du risque de mortalité. Il est également possible que l'hyperglycémie soit simplement un marqueur de mauvais pronostic. De plus, dans l'étude de Bode et coll. (2), tout patient hyperglycémique était attribué au groupe expérimental, sans égard à ses antécédents

Néanmoins, avec la vue d'ensemble que nous avons pour l'instant, les données présentées permettent de recommander de cibler l'euglycémie. De plus, avec l'utilisation plus répandue de la dexaméthasone, le pharmacien doit anticiper des hyperglycémies plus importantes et plus fréquentes.

médicaux. Ce groupe était donc constitué de patients déjà connus pour être diabétiques (194 patients), de patients non diabétiques avec une hyperglycémie transitoire (7 patients) et de patients hyperglycémiques sans confirmation de diagnostic de diabète (230 patients). Par ailleurs, dans l'étude de Zhu et coll. (5), les analyses n'ont été effectuées que dans un groupe de patients diabétiques. Nous ignorons donc si le contrôle de la glycémie des patients non diabétiques diminue la mortalité. Ces mêmes patients étaient aussi assez différents des patients typiques des SI : seulement 9,4 % d'entre eux ont reçu de la ventilation non invasive, 2,7 % de la ventilation invasive, 7,7 % ont reçu des agents vasoactifs, 1,9 % ont reçu une thérapie de remplacement rénal et seulement 0,5 % des patients ont été placés sous oxygénation membranaire extracorporelle (ECMO). De plus, cette étude n'étant pas multinationale, la démographie des patients était peu variée et les pratiques de ce milieu peuvent différer de celles des hôpitaux québécois. Le mélange de ces données rend leur validité externe incertaine. Des études randomisées et contrôlées seront nécessaires pour répondre à cette question de recherche, mais il est peu vraisemblable qu'une telle étude aura lieu. Néanmoins, avec la vue d'ensemble que nous avons pour l'instant, les données présentées permettent de recommander de cibler l'euglycémie. De plus, avec l'utilisation plus répandue de la dexaméthasone, le pharmacien doit anticiper des hyperglycémies plus importantes et plus fréquentes.

En pratique, il est judicieux de recommander un suivi toutes les 4 à 6 heures de la glycémie des patients atteints de la COVID-19. Une échelle correctionnelle d'insuline devrait être prescrite aux patients présentant une hyperglycémie. Les cibles de glycémie inférieures ou égales à 10 mmol/L semblent également être adéquates, comme c'est le cas pour les patients gravement malades, qui ne sont pas atteints de la COVID-19 (9). Dans le cas où le contrôle étroit de la glycémie n'est pas possible, une hyperglycémie légèrement supérieure est possible (par exemple : 10 à 12 mmol/L) pendant de brèves périodes afin de réduire les entrées dans la chambre et de limiter l'exposition de l'infirmière au patient testé positif. Une perfusion intraveineuse d'insuline régulière peut être envisagée si plusieurs doses d'insuline sont nécessaires à la suite de 2 mesures consécutives élevées de glycémie. Cependant, une telle pratique nécessite un suivi plus étroit et expose davantage les infirmières aux patients testés positifs. Les patients peuvent également être exposés à un risque accru d'hypoglycémie si la surveillance des glycémies est moins étroite. Une solution de remplacement des perfusions intraveineuses d'insuline consisterait à ajouter une insuline à longue action ou à action intermédiaire selon le calcul des besoins des 24 dernières heures. Comme ces besoins peuvent diminuer drastiquement de jour en jour, il est judicieux de réévaluer quotidiennement les doses d'insuline. Il sera aussi sage de faire une analyse de l'hémoglobine glyquée de ces patients si un diagnostic antérieur de diabète ne figure pas dans le dossier du patient. En outre, le pharmacien devrait évaluer la possibilité de changer de véhicule des médicaments intraveineux administrés dans le but de prioriser le soluté isotonique de chlorure de sodium et d'éviter l'utilisation du dextrose 5 %.

Retour au cas clinique

Concernant notre patient, il faut calculer la dose d'insuline déjà administrée au patient. Par exemple, si des doses de 4 unités d'insuline à courte action ont été administrées à chaque prise de glycémie, nous devons convertir au moins ces 12 unités d'insuline en insuline à action intermédiaire ou à action prolongée. Donc, l'échelle d'insuline doit être modifiée pour inclure l'insuline à action intermédiaire de 6 unités sous-cutané (SC) deux fois par jour (BID) et réévaluer le lendemain matin si la dose de 6 unités a été suffisante durant la nuit (aucune dose d'insuline à courte action administrée selon l'échelle) ou si une augmentation de la dose est nécessaire.

RÉFÉRENCES

1. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P et coll. New-Onset Diabetes in Covid-19. N Engl J Med 2020; [en ligne] http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2018688 (site visité en juin 2020).
2. Bode B, Garrett V, Messler J et coll. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. J Diabetes Sci Technol 2020;14(4):813-21. [en ligne] http://dx.doi.org/10.1177/1932296820924469 (site visité en juin 2020).
3. Iacobellis G, Penaherrera CA, Bermudez LE et coll. Admission hyperglycemia and radiological findings of SARS-CoV2 in patients with and without diabetes. Diabetes Research and Clinical Practice 2020;164:108185. [en ligne] http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108185 (site visité en juin 2020).
4. Ceriello A. Hyperglycemia and the worse prognosis of COVID-19. Why a fast blood glucose control should be mandatory. Diabetes Research and Clinical Practice 2020;163:108186. [en ligne] http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108186 (site visité en juin 2020).
5. Zhu L, She Z-G, Cheng X et coll. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. Cell Metabolism 2020;31(6):1068-77.e3. [en ligne] http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021 (site visité en juin 2020).
6. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et colll. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med;345(19):1359-67. doi: 10.1056/NEJMoa011300.
7. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G et coll. Intensive insulin therapy in the medical ICU. N Engl J Med 2006;354(5):449-61. doi: 10.1056/NEJMoa052521.
8. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY et coll. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med 2009;360(13):1283-97. doi: 10.1056/NEJMoa0810625.
9. Malcolm J, Halperin I, Miller DB et coll. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: In-Hospital Management of Diabetes. Can J Diabetes 2018;42(Suppl 1):S115-S123. doi: 10.1016/j.jcjd.2017.10.014.

QUESTION 2. CARDIOLOGIE

QUELLE EST LA PLACE DES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES DANS LES COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES ASSOCIÉES À LA COVID-19 ?

ATTEINTE DU SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE

M. GB développe des épisodes d'hypotension, de bradycardie transitoire de même qu'une élévation des troponines sériques. L'électrocardiogramme (ECG) démontre un intervalle QTc de 583 msec. La consultation du service de cardiologie nous mène à suspecter une myocardite virale associée à la COVID-19 sans syndrome coronarien aigu. Vous faites une revue de la pharmacothérapie dans le contexte des changements cliniques.

Bien que la COVID-19 cause principalement une atteinte respiratoire, le système cardiovasculaire ne semble pas être épargné. Les patients peuvent développer des atteintes ischémiques, des myocardites ou encore des arythmies.

Environ 7 à 28 % des patients atteints de la COVID-19 peuvent présenter une élévation significative des troponines (1,2), ce qui peut indiquer une atteinte du myocarde. On stipule que ces lésions peuvent être causées par un stress cardiaque, une atteinte hypoxique ou ischémique ou par une réponse inflammatoire induite par les cytokines. Certains de ces patients vont même jusqu'à développer un syndrome coronarien aigu (SCA) franc, ce qui assombrit leur pronostic (3).

COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES ASSOCIÉES À LA COVID-19

> Bien que l'usage de la chloroquine, de l'hydroxychloroquine et du lopinavir-ritonavir ne fasse plus partie des choix thérapeutiques recommandés pour le traitement de la COVID-19, l'usage de l'azithromycine demeure toujours un agent dans le contexte d'une pneumonie bactérienne surimposée.

Les SCA dans l'infection par la COVID-19 étant généralement de type 2 (ischémie par déséquilibre entre la demande et l'approvisionnement en oxygène), le traitement principal sera donc de rétablir un équilibre hémodynamique et respiratoire. Pour les SCA « classiques » de type 1 (par rupture de plaque athérosclérotique), les recommandations habituelles s'appliquent, avec quelques bémols. La Société européenne de cardiologie (SEC) préconise les interventions coronariennes percutanées (ICP) pour la majorité des patients, même pour certains qui subiraient normalement un pontage aorto-coronarien, afin de réduire les risques infectieux du personnel soignant. En revanche,

alors qu'on vise habituellement un délai de 120 minutes entre un diagnostic d'infarctus du myocarde avec élévation des segments ST (STEMI) et la reprise de la perfusion, la SEC alloue 60 minutes supplémentaires aux patients atteints de la COVID-19. Si ces délais ne peuvent pas être respectés, on devrait utiliser la fibrinolyse en l'absence de contre-indications. Les thérapies adjuvantes habituelles sont recommandées (antiplaquettaires, statines, bêta-bloqueurs, inhibiteurs du système rénine-angiotensine, etc.) (4).

Quand des patients se présentent sans suspicion de lésion coronarienne, ni d'antécédent cardiovasculaire, mais sont en état de choc cardiogénique ou souffrent d'insuffisance cardiaque aiguë de novo, il faut suspecter une myocardite virale. Il n'existe pas de recommandations claires sur la gestion des myocardites associées à la COVID-19. La littérature recense quelques cas de patients traités avec des doses élevées de corticostéroïdes, d'agents anti-inflammatoires et d'immunoglobulines.

À l'instar des patients présentant un SDRA ou un choc septique, les patients atteints de la COVID-19 peuvent également présenter diverses arythmies cardiaques. Leur gestion ne diffère cependant pas des recommandations habituelles selon la SEC. Il faut en revanche être à l'affût des interactions pharmacologiques potentielles entre divers agents anti-infectieux utilisés contre la COVID-19, car certains sont connus pour prolonger l'intervalle QTc. Parmi ceux-ci, on retrouve l'azithromycine (surtout avec autres agents prolongeant le QTc), la chloroquine ou l'hydroxychloroquine et le lopinavir-ritonavir. Bien que l'usage de la chloroquine, de l'hydroxychloroquine et du lopinavir-ritonavir ne fasse plus partie des choix thérapeutiques recommandés pour le traitement de la COVID-19, l'usage de l'azithromycine demeure toujours un agent dans le contexte d'une pneumonie bactérienne surimposée. Il est donc important de surveiller étroitement les électrolytes et l'intervalle QTc de ces patients afin de diminuer le risque de torsade de pointes (4).

Retour au cas clinique

Comme le patient présente un risque élevé de développer des arythmies malignes, il faudra s'assurer que ses électrolytes sont normaux et réduire la prise de médicaments prolongeant l'intervalle QTc. Les antipsychotiques ont été suspendus et l'azithromycine empirique est remplacée par la doxycycline 100 mg par tube nasogastrique (TNG) BID.

RÉFÉRENCES

1. Shi S, Qin M, Shen B et coll. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol 2020;e200950. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950

2. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J et coll. COVID-19 and Cardiovascular Disease. Circulation. 2020;141(20):1648-55. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941

3. Guo T, Fan Y, Chen M et coll. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol 2020;e201017. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017

4. Chieffo A, Stefanini GG, Price S et coll. EAPCI Position Statement on Invasive Management of Acute Coronary Syndromes during the COVID-19 pandemic. Eur Heart J 2020;41(19):1839-51. doi:10.1093/eurheartj/ehaa381

QUESTION 3. PNEUMOLOGIE

QUELLE EST LA PLACE DES VASODILATATEURS PULMONAIRES POUR LES PATIENTS SOUS VENTILATION MÉCANIQUE PRÉSENTANT UN SDRA SÉVÈRE DANS LE CONTEXTE DE LA COVID-19 ?

UTILISATION DES VASODILATATEURS PULMONAIRES INHALÉS AUX SOINS INTENSIFS

> Il est à noter que les vasodilatateurs pulmonaires ont seulement démontré un impact sur l'oxygénation sans se traduire par un impact sur la mortalité et qu'ils sont considérés comme traitement de secours (3).

L'incidence de complications pulmonaires potentiellement très sévères dues à l'infection par la COVID-19 est très élevée, comme les surinfections, l'insuffisance respiratoire, l'hypoxémie et le SDRA (1,2).

Les vasodilatateurs pulmonaires inhalés font déjà partie de l'arsenal thérapeutique pour le traitement de l'hypertension pulmonaire, ainsi que pour le SDRA sévère avec de l'hypoxémie réfractaire. Ils agissent en induisant une vasodilatation préférentielle des vaisseaux des alvéoles fonctionnelles, ce qui permet une amélioration de l'oxygénation par augmentation du rapport ventilation / perfusion. Les vasodilatateurs pulmonaires en inhalation procurent l'avantage d'une faible exposition systémique au médicament, ce qui diminue l'impact négatif sur le plan hémodynamique, comparativement aux traitements systémiques. Les principaux vasodilatateurs pulmonaires inhalés utilisés au Canada sont le Flolan[MD] (epoprostenol), le Primacor[MD] (milrinone) et l'oxyde nitrique inhalée (iNO). Il est à noter que les vasodilatateurs pulmonaires ont seulement démontré un impact sur l'oxygénation sans se traduire par un impact sur la mortalité et qu'ils sont considérés comme traitement de secours (3).

UTILISATION DE L'OXYDE NITRIQUE INHALÉE

Quelques études décrivent l'utilisation des vasodilatateurs pulmonaires pour le SDRA sévère avant l'ère de la COVID-19. L'utilisation de l'iNO a démontré une amélioration du niveau d'oxygénation (ratio PaO2/FiO2) dans les premières 24 heures de traitement, mais n'a démontré aucun effet significatif sur la mortalité (4,5). De plus, l'utilisation de l'iNO comporte un risque accru d'atteinte rénale (4), et de méthémoglobinémie lors d'une utilisation

prolongée à haute dose (> 40 ppm) (5,6) ce qui en limite l'utilisation en plus du prix d'acquisition élevé (7-9). Ses effets bénéfiques mitigés, ajoutés à l'absence de données dans le contexte de la COVID-19, n'encouragent pas son utilisation généralisée pour le SDRA. On pourrait toutefois envisager l'iNO comme traitement de secours, dans le cas d'un SDRA sévère réfractaire. Son utilisation ne devrait pas durer trop longtemps et devrait cesser rapidement si on ne note aucune amélioration (1). Il est difficile de prendre position sur sa place dans la thérapie sans le soutien d'une littérature plus abondante (étude de phase II en cours) (2).

UTILISATION DES PROSTACYCLINES ET DE LA MILRINONE EN INHALATION

Les prostacyclines, principalement l'epoprostenol, ont une efficacité comparable à l'iNO, elles induisent une bonne tolérance et engendrent des coûts moindres (7,10-12). Pour l'instant, elles sont encore des choix de dernière intention (*off label*), comme traitement de secours.

Pour ce qui est des prostacyclines et de la milrinone (inhibiteur sélectif de la phosphodiesterase-3) le manque de littérature portant sur les patients présentant un SDRA et atteints de la COVID-19 ne permet pas d'en recommander l'utilisation d'emblée en cas de SDRA (1). Une étude rétrospective de 38 patients atteints de la COVID-19 a démontré un effet mitigé des prostacyclines pour les patients les plus sévèrement atteints, qui avaient besoin d'une aide à l'oxygénation (8). Les prostacyclines, principalement l'epoprostenol, ont une efficacité comparable à l'iNO, elles induisent une bonne tolérance et engendrent des coûts moindres (7,10-12). Pour l'instant, elles sont encore des choix de dernière intention (*off label*), comme traitement de secours. Un essai thérapeutique pourrait être envisagé auprès de patients ayant développé un SDRA sévère avec une hypoxémie réfractaire.

D'un autre côté, la principale inquiétude concernant l'utilisation des vasodilatateurs pulmonaires en nébulisation dans le contexte de la COVID-19 porte sur le risque de générer des aérosols. Cette procédure cause principalement l'aérosolisation du médicament. Toutefois il n'existe aucune démonstration claire prouvant un risque de propagation d'une proportion significative de gouttelettes contenant des pathogènes ni une augmentation significative du risque de contagion. Les études concernant le risque de transmission par aérosols lors d'un traitement en nébulisation sont peu nombreuses et contradictoires (13). De son côté, le guide du *Surviving sepsis campaign* (COVID-19) qualifie la nébulisation de médicaments comme une procédure générant des aérosols, ce qu'on évite le plus possible pour un patient ayant une infection active à COVID-19 (1).

UTILISATION DE L'ÉPOPROSTÉNOL EN INHALATION AU CHUM

Le Département de pharmacie du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) a élaboré une procédure d'utilisation de l'époprosténol en inhalation (voir tableau ci-dessous). Le RPE en soins intensifs recommande ce qui suit comme traitement de secours de l'hypoxémie réfractaire pour les patients de l'USI qui ne sont pas atteints de la COVID-19, si les ressources sont disponibles.

Administration de l'époprosténol aux unités de soins aigus du CHUM

Médicament	Dilution		Posologie	Information
	Standard	Concentrée		
Époprosténol (Flolan[MD]) *Prostacycline* (vasodilatateur) 1,5 mg 0,5 mg	**Inhalation** Pour nébulisation : 0,75 mg/50 mL de diluant fourni (seringue préparée par la pharmacie) **Perfusion** 0,3 mg/100 mL ou 1,5 mg/100 mL (soluté préparé par la pharmacie)		**Inhalation** ■ Débit : 2 à 12 mL/h en nébulisation (équivalent à 7 à 42 ng/kg/min pour un patient de 70 kg). **Perfusion** ■ Hypertension pulmonaire : • Débuter à 2 ng/kg/min IV. • Augmenter par paliers de 1 à 2 ng/kg/min aux 15 minutes ou plus. • Titrer jusqu'au plateau d'efficacité ou survenue d'effets indésirables. • Si réduction de dose nécessaire, diminuer de 2 ng/kg/min aux 15 minutes ou plus (dose usuelle entre 20 et 40 ng/kg/min).	■ Protéger les seringues et les solutés de la lumière. ■ IV : sevrer graduellement (risque d'hypertension pulmonaire rebond). ■ Effets indésirables : céphalées, diarrhées, nausées, faiblesse musculaire, bouffée vasomotrice, douleurs thoraciques et articulaires, etc.

Tableau reproduit avec l'autorisation du CHUM et tiré de : Désaulniers PL et coll. Guide d'administration de médicaments aux unités de soins aigus du CHUM. Département de pharmacie du CHUM. Montréal, Québec : CHUM;2019. 16 p.

EXPÉRIENCE CLINIQUE AU CHAUR DE TROIS-RIVIÈRES DU CIUSSS DE LA MAURICIE-ET-DU-CENTRE-DU-QUÉBEC

Avertissement : Ces pratiques proviennent de l'ère pré-COVID-19, et comme la nébulisation des médicaments favorise le risque de contamination, elles ne sont pas recommandées comme pratique pour les patients atteints de la COVID-19 en absence de données probantes.

Au CHAUR de Trois-Rivières, on utilise l'époprosténol (Flolan[MD]) pour les patients, selon les recommandations de la Society of Critical Care Medicine (1). Une fois les paramètres ventilatoires optimisés, il est possible d'envisager l'administration de l'époprosténol en présence d'une hypoxémie réfractaire, malgré le recours à la position ventrale et aux bloqueurs neuromusculaires (bolus ou perfusion). L'arrêt du traitement a lieu si on n'observe aucune amélioration de l'oxygénation (Pa02). En absence d'amélioration et selon les cas, le médecin dirige le patient vers un centre d'ECMO. L'administration est faite en nébulisation continue (1,5mg/100mL nébulisé par Aeroneb[MD] sur une période de 8 heures; administrer 3 solutés par 24 heures, dose fixe) (14). L'administration peut présenter plusieurs particularités, et les inhalothérapeutes devront participer activement à la procédure d'administration. Le diluant utilisé pour la reconstitution de l'époprosténol peut contenir de la glycine (selon la formulation commerciale disponible), occasionnant des dysfonctions du circuit. Une attention particulière doit donc être portée notamment au changement des filtres expiratoires (10). Le changement des filtres pour les patients atteints de la COVID-19 peut présenter des difficultés : perte de recrutement pulmonaire, exposition du personnel, approvisionnement en filtres, etc. (3).

EXPÉRIENCE CLINIQUE À L'HÔPITAL HONORÉ-MERCIER DE SAINT-HYACINTHE DU CISSS DE LA MONTÉRÉGIE-EST

Avertissement : Ces pratiques proviennent de l'ère pré-COVID-19, et comme la nébulisation des médicaments favorise le risque de contamination, elles ne sont pas recommandées comme pratique pour les patients atteints de la COVID-19 en absence de données probantes.

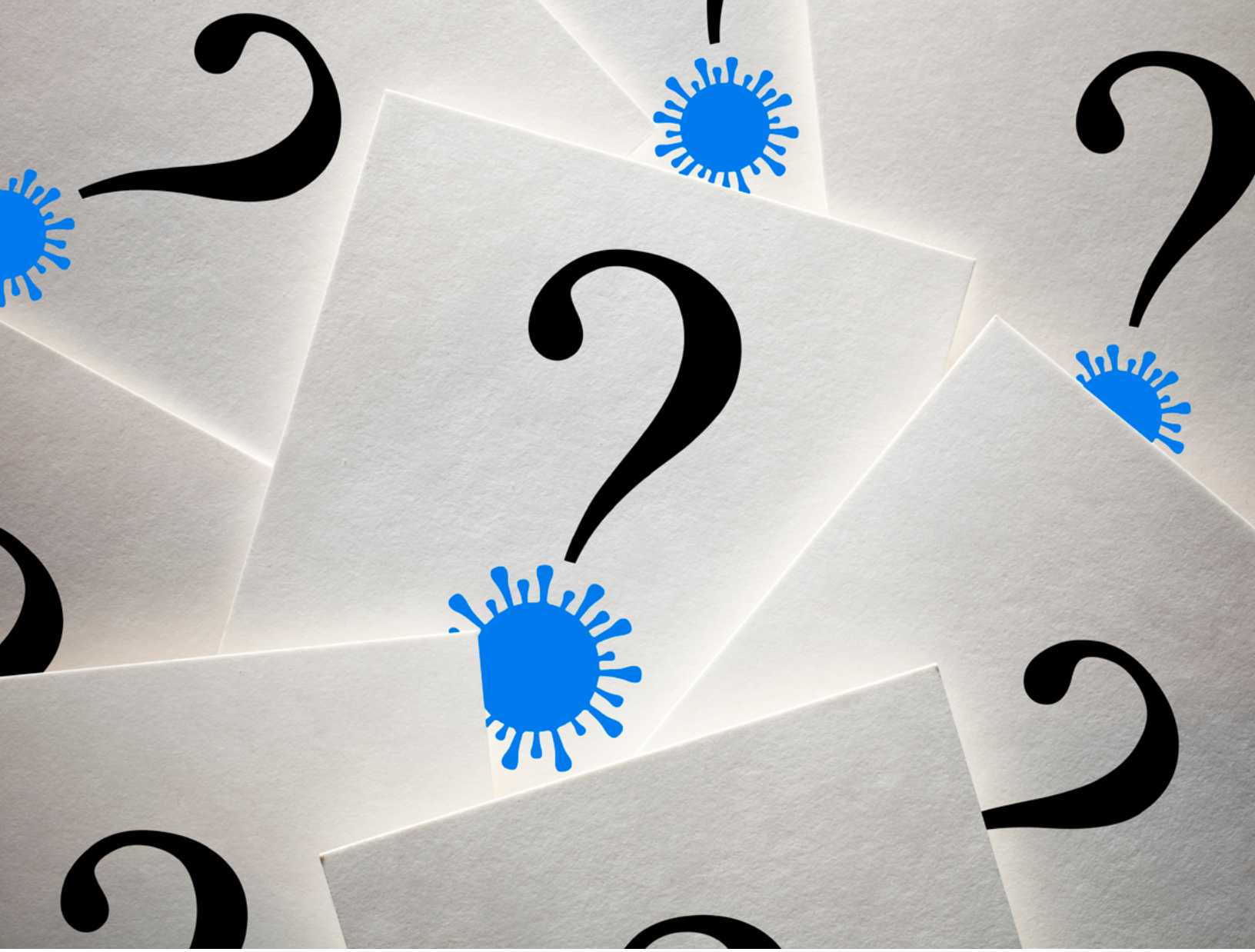
L'Hôpital Honoré-Mercier utilise déjà depuis quelques années les vasodilatateurs pulmonaires. Comme cet établissement n'est pas destiné à offrir des soins pour la COVID-19, nous relatons notre expérience pré-COVID-19. À l'Hôpital Honoré-Mercier, les vasodilatateurs pulmonaires sont principalement utilisés lors de SDRA avec une hypoxémie réfractaire. Nous avons cependant observé que l'oxygénation s'améliore de façon substantielle lorsque le traitement débute précocement en combinaison avec une optimisation de la ventilation. Nous avons également observé une synergie potentielle en combinant un vasodilatateur pulmonaire avec la position ventrale avec ou sans curarisation. Les plus grandes améliorations de l'oxygénation sont survenues lorsque les trois modalités étaient combinées de façon précoce, quand le ratio PaO2 / FiO2 était < 150. L'administration de l'époprosténol en nébulisation continue est entreprise à la dose de 50 ng/kg/min avec une titration à la baisse selon l'effet sur l'oxygénation. Il faut retirer rapidement ce vasodilatateur si aucun changement de l'oxygénation ne se produit.

Les inhalothérapeutes assument la responsabilité du montage du circuit. Le Département de pharmacie a travaillé conjointement avec le Département d'inhalothérapie pour élaborer une politique et procédure qui facilite le circuit du médicament et pour définir le rôle de chacun. Les inhalothérapeutes n'ont pas rapporté de blocage de filtre. Nous pensons que cela provient du montage qui est différent dans notre centre hospitalier et de l'utilisation de l'humidité moléculaire intégrée à même les respirateurs. Il n'est pas nécessaire de mettre de filtre supplémentaire entre le respirateur et le patient dans le but de créer un « nez artificiel » humidifiant le circuit en ajoutant de l'espace mort. En revanche, les inhalothérapeutes ont observé un dépôt formé par l'époprosténol dans la coupole de nébulisation, qui pouvait boucher la tubulure amenant le médicament dans la coupole. Un ajustement de la longueur de la tubulure dans la coupole a réglé le problème. Lorsque la nébulisation d'époprosténol dépasse 48 à 72 heures, les inhalothérapeutes ont remarqué qu'il y a de plus en plus de filaments de sang dans les sécrétions. Cela pourrait être causé par le pH alcalin de la solution d'époprosténol et par ses propriétés antithrombotiques. C'est un effet secondaire que l'on tente de diminuer par une nébulisation aussi brève que possible et par la réduction des doses.

Notre expérience avec la milrinone en nébulisation continue ou intermittente dans les cas de SDRA est plus limitée. Ce médicament est présentement surtout utilisé comme agent hémodynamique en perfusion continue intraveineuse lors des défaillances du ventricule droit principalement causées par une embolie pulmonaire. La milrinone est utilisée par doses intermittentes lors d'une embolie pulmonaire de code bleu, à raison de 5 mg, elle n'est pas diluée et est administrée par voie endotrachéale toutes les 20 à 30 minutes jusqu'à l'atteinte d'une stabilisation et elle est suivie d'une nébulisation continue de 5 mg/h de milrinone 10 mg dans 20 mL NaCl 0,9 % totale, pour 0,5 mg/mL. Bien que cette utilisation ne vise pas le traitement de l'hypoxémie réfractaire, une amélioration importante de la PaO2 a été observée jusqu'à des valeurs dépassant 300 mmHg. La pathophysiologie sous-jacente et l'objectif thérapeutique n'étant pas du tout les mêmes, nous pouvons nous questionner à savoir si l'utilisation de la milrinone en nébulisation continue, intermittente ou en combinaison avec l'époprosténol peut être envisagée dans un contexte de SDRA. En contexte de pénurie possible, advenant l'impossibilité d'obtenir de l'oxyde nitrique ou de l'époprosténol, la milrinone en nébulisation pourrait être envisagée, puisqu'elle est facilement disponible et que son accessibilité est rapide et facile. Il faut néanmoins garder à l'esprit le fait que les données probantes qui appuient son utilisation sont minces.

RÉFÉRENCES

1. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM et coll. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Intensive Care Med 2020;46:854-87.
2. Zhang J, Xie B, Hashimoto K. Current status of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis. Brain Behav Immun 2020. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.046.
3. American Association of Respiratory Care, SARS CoV-2 – Guidance document. 27 mars 2020 [mise à jour 14 mai 2020]. [en ligne] https://www.aarc.org/wp-content/uploads/2020/03/guidance-document-SARS-COVID19.pdf (site visité en juin 2020).
4. Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, Barrett N, Blackwood B, Boyle A, Chee N, Connolly B, Dark P, Finney S, Salam A, Silversides J, Tarmey N, Wise MP, Baudouin SV. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. BMJ Open Respir Res 2019;6(1):e000420. doi: 10.1136/bmjresp-2019-000420. PMID: 31258917; PMCID: PMC6561387.
5. Dzierba AL, Abel EE, Buckley MS, Lat I. A review of inhaled nitric oxide and aerosolized epoprostenol in acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. Pharmacotherapy 2014;34(3):279-90. doi: 10.1002/phar.1365. PMID: 24734313.
6. Thomas CA, Valentine K. Utility of routine methemoglobin laboratory assays in critically ill pediatric subjects receiving inhaled nitric oxide. J Crit Care 2018;48:63-65. doi: 10.1016/j.jcrc.2018.08.014. Epub 2018 Aug 18. PMID: 30172035.
7. Buckley MS, Agarwal SK, Garcia-Orr R, Saggar R, MacLaren R. Comparison of Fixed-Dose Inhaled Epoprostenol and Inhaled Nitric Oxide for Acute Respiratory Distress Syndrome in Critically Ill Adults. J Intensive Care Med 2020;885066620906800. doi: 10.1177/0885066620906800. PMID: 32133901.
8. Rajpal S. Inpatient Use of Inhaled Pulmonary Vasodilator Therapy in Patients Infected With COVID-19. J Am Coll Cardiol 2020. [en ligne] https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/05/13/08/55/inpatient-use-of-inhaled-pulmonary-vasodilator-therapy-in-patients-infected-with-covid-19 (site visité en juin 2020).
9. Gebistorf F, Karam O, Wetterslev J, Afshari A. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (SDRA) in children and adults. Cochrane Database Syst Rev 2016;6:CD002787. doi: 10.1002/14651858.CD002787.pub3.
10. DeGrado JR, Szumita PM, Schuler BR, Dube KM, Lenox J, Kim EY, Weinhouse GL, Massaro AF. Evaluation of the Efficacy and Safety of Inhaled Epoprostenol and Inhaled Nitric Oxide for Refractory Hypoxemia in Patients With Coronavirus Disease 2019. Crit Care Explor 2020;2(10):e0259. doi: 10.1097/CCE.0000000000000259. PMID: 33134949; PMCID: PMC7581066.
11. Ammar MA, Bauer SR, Bass SN, Sasidhar M, Mullin R, Lam SW. Noninferiority of Inhaled Epoprostenol to Inhaled Nitric Oxide for the Treatment of SDRA. Ann Pharmacother 2015;49(10):1105-12. doi: 10.1177/1060028015595642. Epub 2015 Jul 17. PMID: 26187741.
12. Torbic H, Szumita PM, Anger KE, Nuccio P, LaGambina S, Weinhouse G. Inhaled epoprostenol vs inhaled nitric oxide for refractory hypoxemia in critically ill patients. J Crit Care 2013;28(5):844-8. doi: 10.1016/j.jcrc.2013.03.006. Epub 2013 May 14. PMID: 23683572.
13. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. PLoS One 2012;7:e35797. doi: 10.1371/journal.pone.0035797.
14. Lexi-Drugs. Wolters Kluwer Clinical Drug Information 2020 (11 août 2020).



Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec

4050, rue Molson, bureau 320
Montréal (Québec) H1Y 3N1

Téléphone : 514 286-0776
Télécopieur : 514 286-1081
info@apesquebec.org
apesquebec.org