

PRODREP : Evaluation de l'Époprosténol chez les patients drépanocytaires présentant un cœur pulmonaire aigu au cours du syndrome thoracique aigu grave.

## **RESUME**

Version N°2 du 10/07/2024

### Investigateur coordonnateur :

Dr Julien Lopinto, Pr Armand Mekontso Dessap, Service de Médecine Intensive Réanimation, Hôpital Henri Mondor, AP-HP, Créteil.

<b>Promoteur</b>	Service Médecine Intensive Réanimation, Henri Mondor
<b>Titre</b>	Evaluation de l'Époprosténol chez les patients drépanocytaires présentant un cœur pulmonaire aigu au cours du syndrome thoracique aigu grave.
<b>Acronyme</b>	PRODREP
<b>Investigateur coordonnateur</b>	Dr Julien Lopinto, Pr Armand Mekontso Dessap
<b>Nombres de centres</b>	1 (mono centrique)
<b>Nombres de sujets prévus</b>	NA
<b>Rationnel</b>	<p>Le syndrome thoracique aigu (STA) est une complication fréquente et grave de la drépanocytose, représentant 70 % des admissions en réanimation et étant la principale cause de décès chez les adultes drépanocytaires. Le STA est associé à une dysfonction vasculaire pulmonaire significative conduisant à une post charge ventriculaire droite accrue, et conduisant dans certains cas, à un cœur pulmonaire aigu (CPA). L'apparition d'un CPA au cours des STA est significativement associé à une surmortalité. La dysfonction vasculaire pulmonaire au cours du STA est d'origine multifactorielle, avec notamment une vasoconstriction artérielle pulmonaire, des phénomènes d'embolie graisseuse et de thrombose pulmonaire in situ avec implication de phénomène d'agrégation plaquettaire.</p> <p>L'Époprosténol est un analogue de la prostacycline possédant des effets vasodilatateurs artériel pulmonaire. Le bénéfice d'un traitement parentéral par Époprosténol est bien établi au cours de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique en tant que traitement chronique ou lors des décompensations cardiaques droites aiguës, mais son efficacité au cours de la dysfonction aiguë vasculaire pulmonaire liée au STA n'a pas été évaluée à ce jour.</p>

<b>Objectif</b>	Etudier l'effet hémodynamique d'un traitement parentéral par Epoprosténol chez les patients drépanocytaires présentant un cœur pulmonaire aigu au cours d'un syndrome thoracique aigu grave.
<b>Population concernée</b>	Patients majeurs drépanocytaires présentant un syndrome thoracique aigu grave en réanimation et compliqué d'un cœur pulmonaire aigu
<b>Calendrier prévisionnel de la recherche</b>	Période de la recherche : 01/01/2007 au 01/04/2024 Patients inclus : 01/01/2007 au 01/04/2024 Durée de l'étude : 17 ans
<b>Critères de sélection de la population</b>	<u>Critères d'inclusion :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Age <math>\geq</math> 18 ans</li> <li>- Présentant un syndrome thoracique aigu grave compliqué d'un cœur pulmonaire aigu.</li> </ul> <u>Critères de non-inclusion :</u> Refus du patient du traitement de ses données
<b>Critères d'évaluation</b>	<u>Critère d'évaluation principal</u> Réduction de la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs), mesurée par échographie cardiaque à 24 heure de prise en charge en réanimation.  <u>Critères d'évaluation secondaires :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Durée de séjour en réanimation</li> <li>- Durée de ventilation mécanique</li> <li>- Mortalité en réanimation et à J30</li> </ul>
<b>Méthodologie</b>	Etude observationnelle rétrospective mono centrique
<b>Analyse statistique</b>	Les données quantitatives seront exprimées en moyenne (écart type) ou médiane (interquartile) selon leur distribution normale ou non. Les données quantitatives seront comparées par un test de Student ou un test non paramétrique de Mann-Whitney selon que la distribution de la variable soit normale ou pas. Les données qualitatives seront comparées par un test du Chi-2 ou un test exact de Fisher. Des comparaisons seront faites entre les patients ayant reçu (groupe Prostacycline) et ceux n'ayant pas reçu (groupe témoin) de traitement par Epoprosténol. Le critère d'évaluation principal sera la réduction de la PAPs, mesurée par échographie cardiaque à 24 heure de prise en charge en réanimation. Les tests seront bilatéraux et une valeur de $P < 0.05$ sera considérée comme statistiquement significative.

PRODREP : Evaluation de l'Époprosténol chez les patients drépanocytaires présentant un cœur pulmonaire aigu au cours du syndrome thoracique aigu grave.

## **PROTOCOLE DE RECHERCHE N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE**

Version n°2 du 10/07/2024

### **Investigateurs Coordonnateurs (Responsables de la mise en œuvre) :**

Dr Julien Lopinto, Pr Armand Mekontso Dessap  
Service Médecine Intensive Réanimation, Hôpital Henri Mondor, AP-HP, Créteil  
Coordonnées : [Julien.lopinto@aphp.fr](mailto:Julien.lopinto@aphp.fr)

### **RESUME NON MEDECIN**

La drépanocytose est une maladie génétique héréditaire fréquente responsable de nombreuses complications pouvant mettre en jeu le pronostic vital des patients. L'une des complications graves les plus fréquentes est le Syndrome Thoracique Aigu (STA) qui se caractérise par l'apparition d'une défaillance respiratoire aiguë pouvant conduire à une hospitalisation en réanimation et au décès. Lors d'un STA, une constriction des vaisseaux artériels pulmonaires peut apparaître et conduire une défaillance cardiaque droite (ou « cœur pulmonaire aigu ») concomitante qui est associée à une surmortalité.

L'Époprosténol est un médicament permettant une dilatation des vaisseaux artériels pulmonaires et est parfois proposé au cours des défaillances cardiaques droites les plus sévères. L'objectif de cette recherche est d'étudier s'il existe un bénéfice à la mise en place de l'Époprosténol dans le contexte du STA avec défaillance cardiaque droite associée.

Cette étude sera réalisée à partir de données rétrospectives collectées par les médecins responsables des patients, sur un fichier Excel anonymisé. Elle ne comporte aucun acte supplémentaire par rapport à la prise en charge usuelle. Il n'y a pas de risque prévisible associé à la recherche.

La saisie des données sera réalisée par le médecin investigateur. Toutes ces informations seront traitées et analysées de manière confidentielle et anonyme.

PRODREP : Evaluation de l'Epoprosténol chez les patients drépanocytaires présentant un cœur pulmonaire aigu au cours du syndrome thoracique aigu grave.

## PROTOCOLE DE RECHERCHE N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE

Version n°2 du 10/07/2024

### **Investigateurs Coordonnateurs (Responsables de la mise en œuvre) :**

Dr Julien Lopinto, Pr Armand Mekontso Dessap  
Service Médecine Intensive Réanimation, Hôpital Henri Mondro, AP-HP, Créteil  
Coordonnées : [Julien.lopinto@aphp.fr](mailto:Julien.lopinto@aphp.fr)

### **1. LIENS : CONFLITS D'INTERET**

Aucun

### **2. MODE DE FINANCEMENT**

Aucun

### **3. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE**

La drépanocytose est l'hémoglobinopathie congénitale la plus fréquente dans le monde. Le syndrome thoracique aigu (STA) est une complication fréquente et grave de la drépanocytose, représentant 70 % des admissions en réanimation et étant la principale cause de décès chez les adultes drépanocytaires (1–3). Les formes graves du syndrome thoracique aigu peuvent entraîner un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) avec un taux de mortalité élevé (4,5) . Le STA est associé à une dysfonction vasculaire pulmonaire significative conduisant à une post charge ventriculaire droite accrue, et conduisant dans certains cas, à un cœur pulmonaire aigu (CPA) (5–7). L'apparition d'un CPA au cours des STA est significativement associé à une surmortalité (5). La dysfonction vasculaire pulmonaire au cours du STA est d'origine multifactorielle, avec notamment une vasoconstriction artérielle pulmonaire, des phénomènes d'embolie graisseuse (8) et de thrombose pulmonaire in situ avec implication de phénomène d'agrégation plaquettaire (9). Le traitement spécifique du cœur pulmonaire aigu est

complexe et nécessite parfois la mise en place d'un traitement vasodilatateur artériel pulmonaire.

L'Époprosténol est un analogue de la prostacycline possédant des effets vasodilatateurs et anti-inflammatoires directs, ainsi qu'une action inhibitrice de l'agrégation plaquettaire et la formation de thrombus (10). Le bénéfice d'un traitement parentéral par Époprosténol est bien établi au cours de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique en tant que traitement chronique ou lors des décompensations cardiaques droites aiguës (11,12), mais son efficacité au cours de la dysfonction aiguë vasculaire pulmonaire liée au STA n'a pas été évaluée à ce jour (13,14).

Au sein de notre service de Médecine Intensive Réanimation, l'Époprosténol est réservé la prise en charge des patients drépanocytaires présentant un STA grave ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ , nécessité de ventilation mécanique invasive ou d'oxygénothérapie à haut débit) compliqué d'un cœur pulmonaire aigu (CPA). La prescription d'Époprosténol est encadrée par une procédure spécifique dans le cadre du soin courant (**Annexe 1**) avec circuit de prescription en collaboration avec le service de Pharmacie de l'hôpital Henri Mondor.

#### **4. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE ET CRITERES D'ÉVALUATION**

L'objectif principal de cette étude est d'étudier l'effet hémodynamique d'un traitement parentéral par analogue de la prostacycline (Époprosténol) chez les patients drépanocytaires présentant un cœur pulmonaire aigu au cours d'un syndrome thoracique aigu grave.

Le critère d'évaluation principal sera la réduction de la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs), mesurée par échographie cardiaque à 24 heures de prise en charge en réanimation.

Les objectifs secondaires de l'étude sont d'évaluer l'impact de l'Époprosténol sur le pronostic en réanimation :

Critères d'évaluation secondaires :

- Durée de séjour en réanimation
- Durée de ventilation mécanique
- Mortalité en réanimation et à J30

#### **5. METHODE ET POPULATION**

##### **a. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique sur données de patients drépanocytaires, conduite au sein du service de Médecine Intensive Réanimation de l'hôpital Mondor.

##### **b. Catégorie de la recherche**

Il s'agit d'une étude n'impliquant pas la personne humaine (hors loi Jardé) avec une méthodologie de référence MR-004, à partir de données collectées dans le cadre du soin du

patient. Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective dans le cadre de la prise en charge usuelle.

### **c. Justification de la qualification**

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective dans le cadre de la prise en charge usuelle.

### **d. Sources des données et centres participants**

La source des données collectées est le dossier médical des patients. Ces données sont habituellement collectées dans le cadre du soin et sont recueillies par les médecins investigateurs sur un fichier Excel anonymisé et sécurisé par mot de passe. Toutes les données sont colligées par l'investigateur principal sur l'ordinateur professionnel et institutionnel. Le seul service concerné est le service de médecine intensive réanimation de l'hôpital Mondor.

### **e. Population étudiée**

#### Critères d'inclusion :

Seront inclus les patients hospitalisés entre le 01/01/2007 et le 01/04/2024 présentant les critères d'inclusion suivants :

- Age  $\geq$  18 ans
- Présentant un syndrome thoracique aigu grave ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ , nécessité de ventilation mécanique invasive ou d'oxygénothérapie à haut débit) compliqué d'un cœur pulmonaire aigu.

#### Critères de non-inclusion :

- Refus du patient du traitement de ses données

#### Procédure d'arrêt prématuré de collecte de données :

Les patients inclus pourront à tout moment, s'ils le désirent, s'opposer à l'utilisation de leurs données, sans avoir à justifier leur décision.

### **f. Retombées attendues**

Les retombées attendues de la recherche concernent l'amélioration des connaissances sur la prise en charge des patients drépanocytaires présentant un cœur pulmonaire aigu au cours du syndrome thoracique aigu grave.

### **g. Balance bénéfice risque**

Il s'agit d'une recherche observationnelle, collectant anonymement des données. Les médecins référents colligeront les données qui seront transmises de manière anonyme aux investigateurs.

S'agissant d'une étude non interventionnelle sur données, il n'y a pas de risque ni de contraintes vis à vis des sujets se prêtant à la recherche. Le bénéfice attendu est l'amélioration des connaissances sur la prise en charge des patients drépanocytaires présentant un cœur pulmonaire aigu au cours du syndrome thoracique aigu grave. Cette connaissance permettra une amélioration des pratiques concernant leur prise en charge, afin de diminuer la mortalité de cette pathologie. L'appréciation de la balance « bénéfice-risque » est donc très favorable.

## **6. DEROULEMENT DE LA RECHERCHE**

Cette recherche correspond à une étude observationnelle rétrospective. Il n'y a pas d'actes imposés dans le cadre de cette recherche.

Les patients inclus dans cette étude seront tous les patients drépanocytaires admis consécutivement en médecine intensive et réanimation de l'hôpital Mondor durant une période prédéfinie (01/01/2007 au 01/04/2024) et ayant présenté un syndrome thoracique grave compliqué de cœur pulmonaire aigu.

Les données cliniques recueillies seront les suivantes :

- Age, sexe, comorbidités en lien avec la drépanocytose : génotype, hémoglobine de base, plaquettes de base, rétinopathie, ostéonécrose, cardiopathie, atteinte cérébrale, priapisme, crises vaso-occlusives, syndromes thoraciques aigus, atteinte rénale, splénectomie ou asplénie fonctionnelle ; immunodépression : transplantation d'organe, cancer sous chimiothérapie, hémopathie, VIH stade SIDA, corticothérapie ou immunosuppresseurs
- Traitements de la drépanocytose : programme d'échange transfusionnel ou de saignée, supplémentation en folates, hydroxyurée
- Etude de l'épisode ayant nécessité l'admission en réanimation : date de l'admission à l'hôpital et en réanimation, paramètres vitaux à l'admission, température, foyer infectieux, dysfonction cardiaque, biologie standard à l'admission, score IGS 2 à l'admission
- Diagnostic de Syndrome thoracique aigu grave : toux, fièvre, douleur thoracique, hypoxémie avec rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300 mm Hg, anomalies auscultatoires et nouvel infiltrat radiologique
- Diagnostic échographique de cœur pulmonaire aigu : dilatation ventriculaire droite avec rapport ventricule droit /ventricule gauche > 0,6, dyskinésie septum inter ventriculaire (septum paradoxal), mesure échographique de la PAPs
- Traitements mis en place : support transfusionnel, antibiothérapie, supplémentation par oxygène, support par ventilation invasive et non-invasive, durée de ventilation, décubitus ventral, épuration extra-rénale, ECMO, administration de monoxyde d'azote, catécholamines administrées, administration d'Epoprosténol.
- Evolution : statut vital à 30 jours

Toutes les données sont colligées par l'investigateur principal dans une base de donnée Excel sécurisée par mot de passe, sur l'ordinateur professionnel et institutionnel de l'investigateur principal.

## **7. CHRONOLOGIE DE L'ETUDE**

Nous prévoyons d'inclure les patients admis sur une période de 17 ans (du 01/01/2007 au 01/04/2024) dans le service de Médecine Intensive Réanimation de l'hôpital Henri Mondor.

## **8. ASPECTS STATISTIQUES**

### **a. Justification statistique de la taille de l'échantillon**

Non applicable

### **b. Description des méthodes statistiques**

Les données quantitatives seront exprimées en moyenne (écart type) ou médiane (interquartile) selon leur distribution normale ou non. Les données quantitatives seront comparées par un test de Student ou un test non paramétrique de Mann-Whitney selon que la distribution de la variable soit normale ou pas. Les données qualitatives seront comparées par un test du Chi-2 ou un test exact de Fisher. Des comparaisons seront faites entre les patients ayant reçu (groupe Prostacycline) et ceux n'ayant pas reçu (groupe témoin) de traitement par Epoprosténol. Le critère d'évaluation principal sera la réduction de la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs), mesurée par échographie cardiaque à 24 heure de prise en charge en réanimation.

Les tests seront bilatéraux et une valeur de  $P < 0.05$  sera considérée comme statistiquement significative. L'analyse statistique sera réalisée à l'aide des logiciels SPSS Base 18 (SPSS Inc, Chicago, IL) et R 2.10.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

## **9. GESTION DES DONNEES**

La recherche répond à la méthodologie de référence MR-004, qui encadre les traitements de données à caractère personnel à des fins d'étude, évaluation ou recherche n'impliquant pas la personne humaine. Les données recueillies proviennent du dossier médical des patients. Aucune donnée nominative n'est recueillie. Les données anonymisées (seule la première lettre du nom du sujet et la première lettre de son prénom seront enregistrées, accompagnées d'un numéro codé propre à l'étude indiquant l'ordre d'inclusion des sujets) sont ensuite saisies dans un fichier Excel sécurisé par un mot de passe.

Aucune donnée ne sera issue de systèmes d'information ou de bases de données préexistantes.

### **a. Circuit des données**

Les données sont issues des données du dossier médical du patient (dossier source) conservées sur le seul site investigateur.

### **b. Conservation des documents et des données**

Les documents et données de la recherche seront conservés pendant 15 ans après la fin de la recherche.

### **c. CNIL**

La recherche répond à la méthodologie de référence MR-004, qui encadre les traitements de données à caractère personnel à des fins d'étude, évaluation ou recherche n'impliquant pas la personne humaine. Les données recueillies proviennent du dossier médical des patients. Aucune donnée nominative n'est recueillie. Aucune donnée ne sera issue de bases de données préexistantes.

Le projet sera enregistré dans le registre interne RGPD (Règlement Général sur la Protection des Données).

### **d. Confidentialité des données**

Pendant la recherche ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent resteront confidentielles. Seule la première lettre du nom du sujet et la première lettre de son prénom seront enregistrées, accompagnées d'un numéro codé propre à l'étude indiquant l'ordre d'inclusion des sujets.

## **10. ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX**

### **a. Demande d'avis**

Le protocole de recherche sera soumis à l'approbation de la commission d'éthique de la Société de Réanimation de Langue Française.

### **b. Modalités d'information de la population concernée**

Cette étude observationnelle rétrospective multicentrique correspond à la méthodologie de référence MR-004 qui encadre le traitement de données à caractère personnel à des fins d'étude, évaluation ou recherche n'impliquant pas la personne humaine. Une information des patients ou de leurs proches est faite sur l'utilisation de leurs données cliniques à des fins d'études scientifiques et de publications est faite au sein du centre investigateur : une information générale concernant les activités de recherche (médecine intensive et réanimation, Hôpital Henri Mondor) est assurée auprès des patients hospitalisés via un livret d'accueil, renvoyant à un dispositif spécifique d'information pour chaque traitement de données sous la forme d'un site internet (<https://reamondor.aphp.fr/recherches-sur-donnees-hors-loi-jarde/>). Pour les patients inclus à une date antérieure à la remise du livret d'accueil, une fiche d'information (**Annexe 2**) sera remise, comportant l'information sur la nature de la recherche, leur droit à l'opposition au traitement de leurs données, et les coordonnées des médecins en charge de la recherche.

### **c. Mode de financement**

Aucun

### **d. Liens d'intérêt**

Aucun

## **11. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION**

Seront premiers signataires des publications, les personnes ayant réellement participé à l'élaboration du protocole et son déroulement ainsi qu'à la rédaction des résultats. L'ordre des auteurs sera fonction de la contribution effective à la recherche. Il sera fait mention des professionnels de santé ayant contribué à l'élaboration des données cliniques utilisées ou leurs représentants dans les publications scientifiques qui découleront de l'étude.

## **12. BIBLIOGRAPHIE**

1. Booth C, Inusa B, Obaro SK. Infection in sickle cell disease: a review. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* janv 2010;14(1):e2-12.
2. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med.* 22 juin 2000;342(25):1855-65.
3. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med.* 9 juin 1994;330(23):1639-44.
4. Cecchini J, Lionnet F, Djibré M, Parrot A, Stojanovic KS, Girot R, et al. Outcomes of adult patients with sickle cell disease admitted to the ICU: a case series\*. *Crit Care Med.* juill 2014;42(7):1629-39.
5. Mekontso Dessap A, Leon R, Habibi A, Nzouakou R, Roudot-Thoraval F, Adnot S, et al. Pulmonary hypertension and cor pulmonale during severe acute chest syndrome in sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 mars 2008;177(6):646-53.
6. Cecchini J, Boissier F, Gibelin A, de Prost N, Razazi K, Carteaux G, et al. Pulmonary Vascular Dysfunction and Cor Pulmonale During Acute Respiratory Distress Syndrome in Sicklers. *Shock Augusta Ga.* oct 2016;46(4):358-64.
7. Mekontso Dessap A, Boissier F, Charron C, Bégot E, Repessé X, Legras A, et al. Acute cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome: prevalence, predictors, and clinical impact. *Intensive Care Med.* mai 2016;42(5):862-70.
8. Lechapt E, Habibi A, Bachir D, Galacteros F, Schaeffer A, Desvaux D, et al. Induced sputum versus bronchoalveolar lavage during acute chest syndrome in sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 déc 2003;168(11):1373-7.

9. Dessap AM, Deux JF, Abidi N, Lavenu-Bombled C, Melica G, Renaud B, et al. Pulmonary Artery Thrombosis during Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* nov 2011;184(9):1022-9.
10. Sitbon O, Vonk Noordegraaf A. Epoprostenol and pulmonary arterial hypertension: 20 years of clinical experience. *Eur Respir Rev.* 31 mars 2017;26(143):160055.
11. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1 févr 1996;334(5):296-301.
12. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 1 avr 1990;112(7):485-91.
13. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 30 août 2022;2200879.
14. Klings ES, Machado RF, Barst RJ, Morris CR, Mubarak KK, Gordeuk VR, et al. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Diagnosis, Risk Stratification, and Management of Pulmonary Hypertension of Sickle Cell Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 mars 2014;189(6):727-40.

### **13. ANNEXE 1**

## **Protocole Epoprostenol pour gestion des cœurs pulmonaires aigus chez le patient drépanocytaire (MIR Mondor)**

L'époprostenol est un analogue synthétique de la prostacycline ayant un effet vasodilatateur sur la circulation artérielle pulmonaire par son action directe sur le muscle lisse. L'époprostenol exerce également une action inhibitrice de l'agrégation plaquettaire et une action anti inflammatoire. Son intérêt est essentiellement démontré au cours de la prise en charge de l'HTAP que ce soit en traitement chronique ou lors des décompensations cardiaques droites aiguës.

Au sein du service MIR Mondor, l'époprostenol est réservé la prise en charge des patients drépanocytaires présentant un STA grave compliqué d'un cœur pulmonaire aigu (CPA).

## Perfusion continue de Veletri® (Epoprosténol thermostable)

### Prérequis :

- Sur voie centrale uniquement avec utilisation de tubulures munies d'un filtre (0,22 µ)
- Mettre à chaque fois que possible la voie centrale en territoire cave supérieur (monitoring PVC)
- Mise en place systématique d'un cathéter artériel afin de monitorer la pression artérielle durant la perfusion
- Exsanguino-transfusion (selon ATCD d'allo-immunisation ou DHTR) avec pour objectif HbS ≤ 30%
- Réalisation d'un angioscanner thoracique à la recherche d'une thrombose pulmonaire
- Une insuffisance cardiaque congestive due à une dysfonction sévère diastolique ou systolique ventriculaire gauche est une contre-indication au traitement par Veletri
- Il existe un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de Digoxine lors d'une perfusion de Veletri
- 

### Préparation des seringues :

Spécialité disponible : VELETRI 0.5 mg en flacon poudre

Le flacon sera reconstitué dans 50 mL de NaCl 0.9% puis transféré dans une seringue de 50 mL. Ces seringues sont concentrées à **10 000 ng/mL**.

La stabilité des seringues une fois reconstituées est de :

- 48h à température ambiante
- **8 jours à +4°C.**

Les seringues préparées à l'avance pourront être **étiquetées** (avec date de préparation et nouvelle date de péremption) et **conservées au réfrigérateur** en attendant d'être utilisée.

Le débit sera calculé en fonction de la posologie choisie, du poids du patient et la concentration des seringues selon la formule :

$$\text{Débit (en mL/min)} = \frac{\text{Posologie (en ng/kg)} * \text{Poids (en kg)}}{\text{Concentration (en ng/mL)}} \times 60$$

Par exemple pour une posologie de 4 ng/kg/min et un poids de 80 kg, le débit sera :

$$\text{Débit} = \frac{4 * 80}{10000} \times 60 = 1.92 \text{ mL/h}$$

**Les seringues pourront donc être laissées en place 48h à température ambiante.**

Posologie :

- Débuter à la dose de 2 ng/kg/minute IVSE pendant 1 heure puis
- Augmentation par paliers de 2 ng/kg/minute toutes les heures jusqu'à la dose maximale de 12 ng/kg/minute IVSE

Effets indésirables les plus fréquents :

- Hypotension artérielle
- Nausées et/ ou vomissements
- Eruption cutanée, céphalées
- Syndrome hémorragique, thrombopénie

Conduite à tenir en cas d'hypotension artérielle

La perfusion continue de Veletri est fréquemment associée à une vasoplégie systémique avec hypotension artérielle pouvant nécessiter la mise en place de noradrénaline.

- En cas de vasoplégie réfractaire à de fortes doses de noradrénaline  
→ Diminution de la dose de Veletri par palier de 2 ng/kg/minute toutes les 30 minutes et recherche de la dose minimale tolérée.

Gestion du risque hémorragique

Une anticoagulation curative ne contre indique pas de manière absolue la mise en place de Veletri mais nécessite une surveillance accrue des signes de syndrome hémorragique.

- En cas de syndrome hémorragique clinique :
  - La dose de Veletri devra être diminuée par palier de 2 ng/kg/minute toutes les 30 minutes puis stoppée.
  - **L'arrêt brutal est déconseillé** du fait du risque d'effet rebond de l'hypertension pulmonaire, sauf dans les situations menaçant le pronostic vital (choc hémorragique)
- En cas de thrombopénie entre 150 et 100 G/L :
  - Recherche de syndrome hémorragique
  - Evaluer la balance bénéfique/risque du maintien du Veletri
  - Discuter diminution de la posologie
- En cas de thrombopénie inférieure à 100 G/L :

- Discussion multidisciplinaire balance bénéfice/risque
- Discuter sevrage progressif puis arrêt du Veletri

### Surveillance Echographique

Avant Veletri à 6 heures et 24 heures

- TAPSE, Onde S tricuspide,
- Mesure VCI (et VCS si ETO)
- Vmax du flux IT, PAPS,
- Index d'excentricité télé diastolique et télé systolique du Ventricule gauche
- Rapport VD/VG
- Analyse du septum inter ventriculaire
- Index cardiaque

### Surveillance hémodynamique (clinico-biologique)

- PA systémique invasive
- Pression veineuse centrale
- SvcO2
- Lactate artériel

### Protocole de sevrage (hors complications)

La décision de sevrage du Veletri se base sur un faisceau d'arguments :

- Cliniques : régression des défaillances d'organes, stabilité hémodynamique depuis au moins 24 heures
- Echographiques : disparition du CPA
- Biologiques : SvcO2 > 65 %, Lactate < 2 mmol / L

**Le sevrage se fera par diminution progressive du Veletri par palier de 2 ng/kg/minute toutes les heures. Pas d'arrêt brutal en dehors d'une complication sévère (exemple choc hémorragique)**

### **Critères pour stopper le sevrage :**

- SvcO2 < 65 %
- Ré apparition d'un CPA
- Lactate > 2 mmol/L
- 

### Critères d'échec

Malgré la mise en place de la dose maximale tolérée

- Critères échographiques : persistance ou aggravation du CPA
- Critères clinico-biologiques : insuffisance rénale aiguë, insuffisance hépatique, hyperlactatémie, état de choc persistant

**Une absence de régression du CPA à 24 heures de l'initiation de l'Epoprosténol est associée à une mortalité très élevée. En cas d'échec avéré de la prise en charge : discuter assistance circulatoire précoce par ECMO VA ou assistance ventriculaire droite par canule ProteK duo.**

## **14. ANNEXE 2**

### **Formulaire d'information concernant l'utilisation de données médicales à des fins de recherches scientifiques, destinés aux patients**

**« Evaluation de l'Epoprosténol chez les patients drépanocytaires présentant un cœur pulmonaire aigu au cours du syndrome thoracique aigu grave » (Etude PRODREP)**

Madame, Monsieur,

Vous avez été hospitalisé(e), par le passé, dans notre service de réanimation pour la prise en charge d'un syndrome thoracique aigu grave. Il s'agit d'une des complications les plus fréquentes et graves de la drépanocytose, pouvant mettre en jeu le pronostic vital des patients. Au cours de votre prise en charge en réanimation vous avez présenté une défaillance cardiaque en lien avec le syndrome thoracique aigu. Cette défaillance cardiaque, aussi appelée « cœur pulmonaire aigu » est grave et est associée à une surmortalité en réanimation. Le traitement spécifique du cœur pulmonaire aigu est complexe et nécessite parfois la mise en place d'un traitement par Epoprosténol bien que la preuve de son bénéfice reste encore incertain dans le cadre de la drépanocytose.

Afin d'améliorer les connaissances médicales dans ce domaine, nous avons colligé les patients ayant présenté un syndrome thoracique aigu grave compliqué d'un cœur pulmonaire aigu dans notre service de réanimation. L'objectif de cette étude est d'étudier l'effet de l'Epoprosténol sur le devenir des patients. Cette étude fera l'objet d'une ou plusieurs publications scientifiques décrivant les résultats obtenus. Vous avez le droit d'être informé des résultats globaux de cette étude.

Nous avons donc inclus les données de votre séjour à l'hôpital dans cette étude. L'inclusion dans cette étude consiste uniquement en la collection de données cliniques et biologiques de votre séjour à l'hôpital et de l'histoire de votre drépanocytose. Les données recueillies seront rendues confidentielles par un codage sans

mention de votre nom et de votre prénom et demeureront strictement confidentielles. Elles ne pourront être consultées que par l'équipe médicale qui vous a pris en charge.

Le droit d'accès et de rectification prévu par la loi « Informatique et liberté » s'exerce à tout moment auprès des responsables de l'étude. Vous avez la liberté de refuser de participer à l'étude sans conséquence sur la prise en charge actuelle de votre maladie. Pour toutes les informations de nature médicale, vous pourrez exercer ce droit par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix (article 40 de la loi 78.17 du 6 janvier 1978).

Si vous avez des questions sur cette étude, vous pouvez joindre le Dr Lopinto (01 45 17 85 06, [julien.lopinto@aphp.fr](mailto:julien.lopinto@aphp.fr)) qui s'efforcera de répondre à vos questions.

Nous espérons que l'analyse de ces résultats pourra améliorer la prise en charge en réanimation de cette pathologie rare et grave.

Dr Julien Lopinto, Pr Armand Mekontso Dessap, Service de Médecine Intensive Réanimation, Hôpital Henri Mondor, AP-HP, Créteil