

5 juin 2020

Réponse  
rapide

COVID-19 et pénurie de sédatifs,  
analgésiques et bloqueurs  
neuromusculaires – Alternatives et  
principes de sédation aux soins  
intensifs et au bloc opératoire

Une production de l'Institut  
national d'excellence en santé  
et en services sociaux (INESSS)

Cette réponse rapide a été préparée par les professionnels scientifiques de la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement et de la Direction des services de santé de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

## RESPONSABILITÉ

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitif de ce document au moment de sa publication. Ses conclusions ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration. Suivant l'évolution de la situation, cette réponse rapide pourrait être appelée à changer.

### **Dépôt légal**

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISBN 978-2-550-86478-3 (PDF) INESSS

© Gouvernement du Québec, 2020

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et pénurie de sédatifs, analgésiques et bloqueurs neuromusculaires – Alternatives et principes de sédation aux soins intensifs et au bloc opératoire. Québec, Qc : INESSS; 2020. 22 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

# COVID-19 et pénurie de sédatifs, analgésiques et bloqueurs neuromusculaires – Alternatives et principes de sédation aux soins intensifs et au bloc opératoire

## CONTEXTE

*Le présent document ainsi que les constats qu'il énonce ont été rédigés en réponse à une interpellation du ministère de la Santé et des Services sociaux dans le contexte de l'urgence sanitaire liée à la maladie à coronavirus (COVID-19) au Québec. L'objectif est de réaliser une recension sommaire des données publiées et de mobiliser les savoirs clés afin d'informer les décideurs publics et les professionnels de la santé et des services sociaux. Vu la nature rapide de cette réponse, les constats ou les positions qui en découlent ne reposent pas sur un repérage exhaustif des données publiées, une évaluation de la qualité méthodologique des études avec une méthode systématique ou sur un processus de consultation élaboré. Dans les circonstances d'une telle urgence de santé publique, l'INESSS reste à l'affût de toutes nouvelles données susceptibles de lui faire modifier cette réponse rapide.*

## CONSTATS DE L'INESSS

Basé sur la documentation scientifique disponible au moment de sa rédaction, et sur les consultations menées, malgré l'incertitude existante dans cette documentation et dans la démarche utilisée, l'INESSS met en lumière que :

- Des alternatives au propofol existent, mais elles ne sont pas nombreuses et à risque de pénurie elles aussi.
- Les deux seuls bloqueurs neuromusculaires envisageables et disponibles au Québec sont le rocuronium et le cisatracurium pour les intubations de longue durée. Ces molécules sont importantes pour traiter une partie des patients COVID-19 sous ventilation mécanique et indispensables pour traiter une bonne partie des patients subissant des interventions chirurgicales.
- Les opiacés sont des agents essentiels pour sédatonner les patients COVID-19 sous ventilation mécanique. Les experts consultés soulignent que la principale classe de médicaments qui devrait être priorisée dans un contexte d'approvisionnement limité est celle des analgésiques narcotiques, notamment le fentanyl.
- Plusieurs mesures doivent être mises en place afin d'améliorer la gestion des sédatifs et analgésiques, et ce, afin de mitiger les risques au maximum si l'évolution de l'épidémie s'avérait plus longue que prévue et que les problèmes d'approvisionnement persistaient.

- Dans un contexte d'approvisionnement limité et incertain, il faut éviter le gaspillage et minimiser les pertes; de plus, l'usage de certains produits critiques devrait être priorisé et réservé aux situations pour lesquelles les options alternatives sont peu ou non envisageables.
- De l'avis des experts, les patients seraient en général trop sédationnés à l'heure actuelle, ce qui peut retarder le moment de l'extubation. Il serait donc important de trouver un bon équilibre entre le niveau de sédation utilisé et le risque d'extubation accidentelle, pour optimiser l'usage des sédatifs tout en limitant le risque de contamination possible lié aux extubations accidentelles.
- Les barbituriques demeurent une option envisageable aux soins intensifs, mais dans un nombre de situations très limité du fait du risque d'accumulation de ces molécules.
- L'usage des molécules administrables par la voie orale, sublinguale ou transdermique devrait être considéré dès que possible en ajout à la sédation primaire pour diminuer l'usage des molécules à administration intraveineuse.
- Il est important de bien adapter le choix des médicaments en fonction de la phase d'intubation.
- Au bloc opératoire, les principales options de sédation et d'analgésie envisageables sont les narcotiques et les gaz anesthésiants.
- La pénurie de médicaments, réelle ou potentielle, doit être communiquée dès maintenant aux différents intervenants et des actions mises en place immédiatement si ce n'est pas déjà fait dans tous les centres hospitaliers du Québec, qu'ils reçoivent ou non des patients COVID-19 positifs.
- Pour soutenir les plus petits centres hospitaliers dans l'usage des options alternatives de sédation-analgésie-curarisation, il serait important de faciliter le partage des connaissances développées dans les grands centres hospitaliers au moyen, par exemple, d'un programme de mentorat ou du COOLSI.
- Le MSSS doit tout mettre en œuvre afin de s'approvisionner autant que possible des médicaments les plus couramment utilisés dans les unités de soins intensifs et au bloc opératoire. Il en est de même des équipements servant à l'administration de ces médicaments. Cela signifie le besoin, entre autres, d'explorer la capacité des fabricants à augmenter leur production ou leur importation au Canada; l'ouverture de Santé Canada à commercialiser rapidement certains produits de remplacement; et d'assurer un suivi des stocks en étroite collaboration avec les regroupements d'achats.

## PRÉSENTATION DE LA DEMANDE

La COVID-19 peut entraîner certaines complications graves qui nécessitent l'hospitalisation de la personne affectée, notamment le syndrome de détresse respiratoire aigu (ARDS) qui nécessite la mise en place d'une ventilation mécanique. Parmi les médicaments administrés dans le cadre d'une ventilation mécanique se trouve entre autres le propofol, un agent sédatif-hypnotique utilisé pour diminuer l'inconfort d'une intubation aux soins intensifs, ainsi que le rocuronium et le cisatracurium, des bloqueurs neuromusculaires non dépolarisants qui permettent, dans certains cas, d'améliorer la synchronisation de la ventilation mécanique. Plusieurs de ces médicaments sont également employés au bloc opératoire, aux urgences, dans les unités de soins palliatifs ainsi que dans le contexte de l'aide médicale à mourir, ce qui crée une compétition entre les différents secteurs cliniques pour l'accès à ces molécules.

La pandémie actuelle liée à la COVID-19 exerce une pression mondiale énorme sur les stocks de médicaments utilisés aux soins intensifs. À titre d'exemple, aux États-Unis, la demande pour les sédatifs les plus couramment utilisés aux soins intensifs et au bloc opératoire (propofol, dexmédétomidine, étomidate, kétamine, lorazépam, midazolam) a augmenté de 51 % durant le mois dernier [Phend, 2020]. Neuf grands centres hospitaliers européens ont annoncé, le 2 avril dernier, ne disposer que de 2 semaines de réserves de médicaments essentiels pour les soins critiques [Cheng, 2020]. Au Québec, le propofol est d'ailleurs en situation de rupture de stock jusqu'à la mi-avril auprès de son fabricant, la compagnie Baxter. Afin d'être en mesure de poursuivre la mise en place de la ventilation mécanique auprès des personnes qui le nécessitent, et ce, même en cas de pénurie de propofol, de cisatracurium ou de rocuronium, le MSSS a demandé à l'INESSS d'identifier les médicaments qui pourraient constituer des options alternatives à ces molécules aux soins intensifs et au bloc opératoire, tout en tenant compte des ruptures de stock actuelles et anticipées.

## MÉTHODOLOGIE

### Revue de littérature

#### **Questions d'évaluation :**

1. Quelles sont les alternatives aux stratégies traditionnelles de sédation?
2. Quels sont les principes généraux de sédation qui favorisent l'usage optimal des médicaments?
3. Quelles stratégies de sédation permettent de limiter les risques de pénurie des médicaments?

#### **Critères de sélection :**

Population: Personnes nécessitant une ventilation mécanique aux soins intensifs et au bloc opératoire

Intervention: Sédatifs, bloqueurs neuromusculaires et gaz anesthésiants

Résultat d'intérêt: Efficacité, innocuité, modalités d'usage

Types de documents retenus: Tout document contenant des informations pertinentes, que ce soit de la littérature scientifique ou de la littérature grise.

**Repérage des publications :**

Date de recherche: 1 avril 2020. Une recherche rapide a été effectuée en utilisant les bases de données Pubmed et le moteur de recherche Google avec les mots-clés suivants: propofol, rocuronium, sédation, shortage, alternative agent, neuromuscular blocking agents. Une recherche manuelle de la littérature a également été effectuée en consultant les sites Web des agences réglementaires, d'agences d'évaluation des technologies de la santé ainsi que ceux d'organismes gouvernementaux, d'associations ou ordres professionnels en lien avec le thème des travaux tels que l'université de la Saskatchewan (medsask.usask.ca), l'Organisation mondiale de la Santé, la Haute Autorité de Santé, la société américaine des médecins en soins intensifs, la société américaine d'anesthésiologie, le groupe canadien de recherche en soins intensifs, la société canadienne d'anesthésiologie, la société américaine des pharmaciens du système de santé, l'Assistance publique – hôpitaux de Paris et l'agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé.

**Consultation :**

**Comité de collaborateurs externes (processus consultatif) :**

L'équipe de l'INESSS a constitué un comité diversifié de 22 professionnels de la santé et des services sociaux pour recueillir des informations et des perspectives sur les questions d'évaluation et leur contexte. La version finale du document témoigne de ce processus consultatif, mais n'engage pas la responsabilité des personnes consultées. Les membres du comité sont principalement des pharmaciens d'établissements, dont des spécialistes en pharmacothérapie des soins critiques, des anesthésiologistes et des intensivistes (anesthésiologistes, internistes, pneumologues).

Experts consultés :

**D<sup>r</sup> Patrick Bellemare**, M.D., Ph. D., interniste, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal

**M. Hugues Blain**, B. Pharm., M. Sc., pharmacien, membre du Regroupement de pharmaciens experts (RPE) en soins intensifs, CIUSSS de l'Estrie – Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

**M. André Bonnici**, B. Pharm., M. Sc., pharmacien, Centre Universitaire de Santé McGill (CUSM)

**M<sup>me</sup> Rosa Boudjemai**, B. Pharm., M. Sc., pharmacienne, Hôpital Général Juif

**M. Jean-François Bussièrès**, B. Pharm., M. Sc., pharmacien, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Sainte-Justine

**D<sup>r</sup> Éric Camiré**, M.D., FRCPC, anesthésiologiste-intensiviste, CHU de Québec – Université Laval (Hôtel-Dieu de Québec)

**D<sup>re</sup> Noémie Chessex**, MDCM, interniste, Hôpital de la Cité-de-la-Santé

**M<sup>me</sup> Eva Cohen**, B. Pharm., D.P.H., pharmacienne chef, CIUSSS Centre Ouest de l'Île de Montréal (Hôpital Général Juif)

**D<sup>r</sup> Jean-François Courval**, M.D., anesthésiologiste, Association des anesthésiologistes du Québec

**M. Denis Dao**, M. Sc., BCCCP, pharmacien, CIUSSS Centre Ouest de l'Île de Montréal (Hôpital Général Juif)

**M<sup>me</sup> Marie-Soleil Delisle**, B. Pharm., M. Sc., PGY2 en pharmacothérapie des soins critiques, pharmacienne clinicienne aux soins intensifs, CUSM, Hôpital Général de Montréal, clinicienne associée à l'Université de Montréal et à l'Université Laval

**D<sup>r</sup> André Y. Denault**, M.D., Ph. D., FRCPC, ABIM-CCM, FASE, FCCS, anesthésiologiste-intensiviste, Institut de Cardiologie de Montréal

**M<sup>me</sup> Anne-Julie Frenette**, Pharm. D., Ph. D., pharmacienne, soins intensifs, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal; professeure agrégée de clinique, faculté de pharmacie, Université de Montréal, co-directrice du programme de maîtrise en pharmacothérapie avancée

**D<sup>r</sup> Giuseppe Fuda**, M.D., FRCPC, anesthésiologiste, Hôpital Général Juif; professeur adjoint, directeur du programme de premier cycle d'anesthésie, Université McGill; responsable du comité des normes AAQ

**D<sup>r</sup> Patrice Gosselin**, interniste-intensiviste, CISSS de Lanaudière (Hôpital Pierre Le Gardeur)

**M. Philippe Hogan**, B. Pharm., M. Sc., pharmacien, Centre Universitaire de Santé McGill (CUSM)

**M<sup>me</sup> Geneviève Lebrun**, B. Pharm., M. Sc., BCCCP, pharmacienne, Centre hospitalier affilié universitaire régional (CHAUR) du CSSS de Trois-Rivières (hôpital de Trois-Rivières)

**D<sup>re</sup> Louise Passerini**, M.D., FRCPC, DESS bioéthique, pneumologue-intensiviste, CISSS Montérégie Centre (Hôpital Charles LeMoynes), professeure agrégée de clinique, Université de Sherbrooke, présidente du Groupe d'experts en soins intensifs du Québec (GESIQ)

**D<sup>re</sup> Diane Poirier**, M.D., M. Sc, présidente du comité ministériel des soins critiques Covid-19, directrice générale adjointe par intérim de la coordination réseau, directrice de la coordination ministérielle 514-450, Direction générale de la coordination, de la planification, de la performance et de la qualité, Ministère de la Santé et des Services sociaux

**D<sup>r</sup> Mathieu Simon**, M.D., FRCPC, FCCM, pneumologue-intensiviste, chef des soins intensifs, Institut de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ), professeur agrégé de médecine, Faculté de médecine de l'Université Laval

**M<sup>me</sup> Diem Vo**, B. Pharm., pharmacienne, CISSS de la Montérégie-Est

**M. David Williamson**, B. Pharm., M. Sc., Ph. D., pharmacien, département de pharmacie, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, chercheur-boursier clinicien, centre de recherche du CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, professeur titulaire de clinique et co-directeur de la maîtrise en pharmacothérapie avancée, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Les experts ont été invités à quatre rencontres virtuelles entre le 6 et le 15 avril 2020 pour recueillir des informations et des perspectives sur les questions d'évaluation et leur contexte. À la suite de ces rencontres, des versions itératives du présent document ont circulé parmi les experts afin de recueillir leurs commentaires et validation.

### **Déclaration d'intérêts**

Les auteurs de ce rapport et leurs collaborateurs internes déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ce rapport. Les membres du groupe d'experts qui ont déclaré avoir des conflits d'intérêts sont mentionnés ci-dessous. Aucun financement n'a été obtenu pour la réalisation de ce rapport.

**M. Hugues Blain** : a participé à la révision de documents publiés et utilisés au CIUSSS de l'Estrie – CHUS en lien avec le COVID-19 (financement public).

**D<sup>r</sup> Éric Camiré** : à la suite d'une demande de la Fédération des médecins du Québec, a pris position sur la mise en place d'un inventaire public des médicaments dans un article publié dans le journal La Presse (14 avril 2020).

**M<sup>me</sup> Eva Cohen** : impliquée dans la révision des protocoles de substitution en cas de rupture de stock dans son établissement.

**M. David Williamson** : auteur de 2 articles sur les pénuries à paraître dans le Canadian Journal of Anesthesia et dans CHEST; participation à des demandes de fonds (IRSC, CRSNG et FRQS) pour des projets sur la COVID-19; impliqué dans la formation continue de l'Association des Pharmaciens en établissement de Santé.

### **Validation et assurance qualité**

Une validation du contenu du document a été effectuée par la coordination scientifique de la direction des services de santé et par la direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement responsable de sa production. Une validation de la cohérence avec le gabarit de réponse rapide et de la transparence des aspects méthodologiques a été réalisée sous la responsabilité de la Vice-présidence scientifique de l'INESSS par le Bureau – Méthodologie et éthique. Une validation finale de la réponse rapide a été effectuée par la Vice-présidence scientifique de l'INESSS.

## SOMMAIRE DES RÉSULTATS

### Question 1

#### *Quelles sont les alternatives aux stratégies traditionnelles de sédation?*

##### État actuel des connaissances scientifiques

- Deux études décrivant les causes de la pénurie de propofol dans les années 2010 ont permis d'identifier des options thérapeutiques envisageables pour le remplacement de ce produit en cas de pénurie [Hvisdas et al., 2013; Jensen et Rappaport, 2010]. Une ordonnance pharmaceutique contenant des options alternatives à l'usage du propofol dans un contexte de ventilation mécanique aux soins intensifs [CHUQ, 2020a], ainsi qu'une ordonnance pharmaceutique sur l'usage de bloqueurs musculaires (rocuronium) [CHUQ, 2020b] ont également été repérées et consultées. Par ailleurs, les experts consultés ont partagé différentes publications, protocoles et ordonnances locales qui ont été pris en compte dans le cadre des présents travaux. Les monographies des six produits ont été également consultées afin d'identifier les caractéristiques cliniques et pharmacocinétiques des quatre sédatifs et des deux bloqueurs neuromusculaires.

##### Sédatifs :

- Les options de rechange au propofol recommandées dans la littérature consultée et dont l'usage est envisageable au Québec sont le midazolam, le dexmédétomidine et le lorazépam dans un contexte de sédation pour réduire l'anxiété et le stress des patients qui doivent recevoir une ventilation mécanique. Le phénobarbital était autrefois utilisé à cette fin, avant d'être remplacé graduellement par des agents moins toxiques comme les benzodiazépines. Les nombreux effets indésirables associés au phénobarbital rendent toutefois cette option de remplacement beaucoup moins sécuritaire pour une sédation à long terme, tel que souvent requis dans le cas des complications liées à la COVID-19.
- Selon l'ordonnance pharmaceutique actuellement en vigueur au centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ), l'option thérapeutique de remplacement du propofol dans un contexte de ventilation invasive nécessitant une sédation légère à modérée est la dexmédétomidine. Celle-ci ne devrait toutefois pas être utilisée plus de 24 heures, selon la monographie de produit. Il est à noter que plusieurs études cliniques ont démontré que l'usage de la dexmédétomidine pouvait se faire de façon sécuritaire pour une durée supérieure à 24 heures. Ainsi, dans certains cas particuliers, certains cliniciens se permettent de l'utiliser durant 2 à 3 jours (voire au-delà) en respectant les doses maximales recommandées. Cette option devrait donc être réservée aux patients qui ne nécessitent pas une longue période d'intubation et qui ont besoin d'un niveau de sédation léger à modéré ou à ceux qui sont en transition vers l'extubation. La dexmédétomidine étant un agent à risque de rupture de stock, d'autres options alternatives sont également indiquées telles que le midazolam qui est à privilégier si une sédation profonde est souhaitée ou si l'usager est curarisé et le lorazépam lorsque les réserves de midazolam et de

propofol sont diminuées. En utilisant des dosages adaptés, le midazolam et le lorazépam permettent également d'obtenir un niveau de sédation léger à modéré. Le guide de pratique clinique publié par la société américaine des médecins en soins intensifs, indiquent que les sédatifs non-benzodiazépines (propofol ou dexédétomidine) sont préférables aux benzodiazépines (midazolam ou lorazépam) pour la prévention et la gestion de la douleur, de l'agitation, du délire, de l'immobilité et de la perturbation du sommeil chez des personnes aux soins intensifs [Devlin *et al.*, 2018].

- Les principales caractéristiques cliniques et pharmacocinétiques de ces molécules, ont été extraites des monographies des produits [Pfizer, 2018; Sandoz, 2018; Baxter-Corporation, 2017; Pfizer, 2014], de l'algorithme d'évaluation pour les patients adultes en soins intensifs sous sédation du *Hospital Quality Institute* [Institute, 2009] et des sites Web du centre hospitalier universitaire de Sainte-Justine et de la *Food and Drug Administration*, et sont présentées l'annexe 3 du présent document.

#### Bloqueurs neuromusculaires :

- Trois bloqueurs neuromusculaires sont recommandés et envisageables au Québec pour faciliter la ventilation mécanique d'un patient, soit la succinylcholine, le rocuronium et le cisatracurium.
- L'approvisionnement du rocuronium et du cisatracurium est toutefois problématique à l'heure actuelle.
- Selon l'ordonnance pharmaceutique actuellement en vigueur au centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ), le rocuronium en injections intermittentes est la première ligne de traitement recommandée, suivi du rocuronium en perfusion (2<sup>e</sup> ligne de traitement), puis du cisatracurium en perfusion (3<sup>e</sup> ligne de traitement). D'autres bloqueurs neuromusculaires existent tels que l'atracurium, le pancuronium le vécuronium et le mivacurium, mais ceux-ci ne sont actuellement plus en vente au Canada selon le site Web de Santé-Canada. La succinylcholine est un bloqueur neuromusculaire dépolarisant avec une durée d'action significativement plus courte que les bloqueurs neuromusculaires non dépolarisants. Bien que sa durée d'action limite son usage à long terme dans la phase de traitement de l'insuffisance respiratoire, celle-ci demeure pertinente pour l'intubation initiale.

#### Gaz anesthésiants :

- Trois gaz anesthésiants répertoriés dans la littérature sont commercialisés au Canada : le sévoflurane, l'isoflurane et le desflurane. Le sévoflurane semble être le plus utilisé. Selon une étude effectuée chez 60 patients intubés aux soins intensifs, le temps d'éveil et le délai avant extubation étaient diminués avec le sévoflurane comparativement au propofol et au midazolam [Mesnil *et al.*, 2011]. Les principaux effets néfastes du sévoflurane sont l'accumulation de fluorure avec un usage prolongé (spécialement chez les patients avec une insuffisance rénale) et l'hyperthermie maligne. Aussi, le sévoflurane peut se dégrader en un agent

néphrotoxique au contact d'absorbants de dioxyde de carbone, soit le trifluorométhyl vinyl éther. Il est à noter que l'association d'un gaz anesthésiant avec un sédatif/analgésique (p. ex. midazolam/fentanyl) pourrait réduire leurs besoins.

### **Positions des autres juridictions**

- La recherche de la littérature n'a permis d'identifier aucun protocole médical de remplacement du propofol ou du rocuronium dans un contexte de pénurie de ces produits durant la pandémie de la COVID-19, et ceci même auprès des pays les plus durement touchés.

### **Perspectives des experts consultés**

- Les molécules de première génération qui ne sont plus ou peu utilisées dans la pratique actuelle devraient également être considérées, notamment le diazépam, la clonidine et les molécules de la famille des opiacés comme le fentanyl, le sufentanyl, la morphine et l'hydromorphone.
- L'utilisation d'un gaz anesthésiant n'est pas une pratique standard aux soins intensifs, ce type d'unité n'ayant pas l'appareillage requis. Cette alternative thérapeutique devrait se faire au bloc opératoire sous la supervision d'un anesthésiologiste.
- Au bloc opératoire, les agents d'induction alternatifs qui pourraient être utilisés incluent la kétamine, l'étomidate, le midazolam, et les combinaisons d'agents. Le méthohexital a aussi été mentionné comme un agent sédatif d'induction qui devrait être considéré au bloc opératoire au même titre que l'étomidate ou la kétamine. Le méthohexital est un barbiturique de très courte durée d'action qui n'est pas commercialisé au Canada, mais que les anesthésistes peuvent obtenir par l'intermédiaire du Programme d'accès spécial (PAS) de Santé Canada pour les thérapies par électrochocs (ECT), celui-ci étant mieux adapté que le propofol pour ce genre de thérapie puisqu'il augmente l'activité ictale (contrairement au propofol qui la diminue). Il est à noter que le méthohexital est listé dans le Merck Manual comme sédatif/analgésique pouvant être utilisé pour l'intubation [Moll, 2018].

### **Principales options de sédation envisageables aux soins intensifs et au bloc opératoire lors d'une pénurie de médicaments**

- Les principales stratégies de sédation-analgésie-curarisation envisageables aux soins intensifs et au bloc opératoire, repérées dans la littérature et bonifiées par la perspective des cliniciens consultés, sont regroupées sous forme de tableau à l'annexe 1 (soins intensifs et curarisation) et à l'annexe 2 (bloc opératoire).
- Les principales caractéristiques cliniques et pharmacocinétiques des bloqueurs neuromusculaires, extraites des monographies des produits sont présentées à l'annexe 3 du présent document [Pfizer, 2019; Pfizer, 2017].

- Les principales caractéristiques cliniques et pharmacocinétiques des gaz anesthésiants (sévoflurane, isoflurane et desflurane), extraites des monographies des produits, sont présentées à l'annexe 3 du présent document.

## Question 2

### **Quels sont les principes généraux de sédation qui favorisent l'usage optimal des médicaments ?**

Les patients atteints de la COVID-19 requérant un support ventilatoire consomment une grande quantité de médicaments anesthésiants, curarisants et sédatifs, puisqu'ils se retrouvent fréquemment en ARDS. La durée médiane de leur hospitalisation en soins intensifs, semblant osciller autour de 8 à 10 jours, a fait considérablement diminuer les inventaires de ces médicaments, avant même que le Québec n'atteigne le pic de la pandémie.

### **État actuel des connaissances scientifiques**

Les lignes directrices américaine de la Critical Care Society of Medicine ont été consultées pour repérer les principaux concepts pertinents pour favoriser l'usage optimal des analgésiques et des sédatifs, ces lignes directrices étant la référence dans le domaine selon les cliniciens consultés [Devlin *et al.*, 2018]. De plus, le document intitulé *Propositions du groupe de travail « pénurie » - Optimisation de l'utilisation des thérapeutiques en période de crise sanitaire* publié par la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) a également été consulté [Besset *et al.*, 2020]. Les principaux concepts identifiés dans ces documents sont présentés ci-dessous.

- Il faut porter une attention particulière à l'évaluation et à la gestion de la sédation/analgésie et de la curarisation :
  - Envisager de privilégier l'analgésie à la sédation [Narayanan *et al.*, 2015]
  - Ajuster les posologies en fonction du niveau de l'échelle Richmond Agitation-Sedation Scale ou RASS
  - Réévaluer quotidiennement le RASS et privilégier le niveau minimal de sédation permettant de traiter convenablement le patient
  - Aussitôt que la situation clinique le permet, faire un arrêt quotidien des sédations le matin jusqu'à ce que le RASS soit atteint
  - Évaluer quotidiennement le besoin de curariser lorsque la stabilité hypoxique et hémodynamique est atteinte
  - Faire une rotation des différents agents utilisés en tenant compte de leurs caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques [Narayanan *et al.*, 2015]

- Si une curarisation continue est nécessaire, il faut :
  - évaluer la profondeur de la curarisation au moyen d'un système de monitoring de la profondeur du bloc neuromusculaire permettant la mesure du « train of four » ou TOF et adapter la posologie afin d'utiliser la dose minimale efficace en conséquence;
  - envisager la dose minimale de curare efficace ou son arrêt en titrant selon l'adaptation ventilatoire;
  - évaluer l'efficacité de la curarisation et l'arrêter lorsqu'elle n'est plus pertinente.
- Il est pertinent d'utiliser un protocole d'évaluation systématique de la profondeur de la sédation et d'instaurer l'éveil quotidien (*daily awakening*) si le patient est stabilisé sur le plan hémodynamique et n'est pas curarisé.
- Bien qu'il s'agisse d'une modalité non pharmacologique, un essai de ventilation spontanée quotidien, aussitôt que la situation clinique le permet, est une modalité basée sur des données probantes. Elle est associée à une extubation plus précoce, donc possiblement à un recours à des quantités moindres de sédatifs et d'analgésiques [Ely *et al.*, 1996].

### Question 3

#### ***Quelles stratégies de sédation permettent de limiter les risques de pénurie des médicaments ?***

##### **État actuel des connaissances scientifiques**

Aucun document contenant des lignes directrices pour limiter les risques de pénurie dans le contexte de la COVID-19 n'a été répertorié.

##### **Perspectives des experts consultés**

Selon les cliniciens consultés, plusieurs stratégies peuvent être mises de l'avant pour favoriser un usage optimal des médicaments, dans un contexte de pénurie :

- Dans un contexte de baisse importante des inventaires et dans le but de se préparer à un scénario catastrophe, dans l'hypothèse que de nombreux médicaments pourraient être non disponibles, pour une période plus ou moins déterminée, d'autant plus que plusieurs de ces produits sont également utilisés au bloc opératoire, aux urgences, en salle d'interventions, en soins palliatifs et dans l'aide médicale à mourir, il est important d'investir tous les efforts pour en assurer un usage judicieux est spécifiquement requis.
- Le facteur limitant l'utilisation des molécules de première génération (p. ex. diazépam, clonidine, fentanyl, sufentanyl, morphine et hydromorphone) est davantage lié aux habitudes des cliniciens que par manque d'efficacité de ces dernières. Il serait donc judicieux de se familiariser avec ces molécules en les utilisant d'abord chez des patients non-COVID-19, qui sont stables et auprès

desquels une intervention rapide est possible le cas échéant, plutôt que chez des patients COVID-19 instables.

- Afin de ne pas exercer de pression sur des molécules en particulier, il apparaît judicieux d'exercer une rotation des produits, idéalement sur une base régulière (2-3 fois par semaine) en fonction de la disponibilité de ces derniers et de la situation clinique. Ainsi, toutes les options de sédation et d'analgésie devraient être envisagées pour chaque patient d'une même unité de soins intensifs. L'objectif est de viser des cibles de sédation appropriée en modulant le choix des agents selon les stocks disponibles. Il est important d'éviter de prolonger la durée de la ventilation mécanique (par sur-sédation et accumulation des agents) et de provoquer des épisodes de délirium d'origine médicamenteuse.
- L'usage des molécules administrables par la voie orale, sublinguale ou transdermique devrait être considéré dès que possible en ajout à la sédation primaire pour diminuer l'usage des molécules à administration intraveineuse.
- Alors que l'usage de molécules à courte action est préconisé lors de l'induction, l'usage des molécules à longue action est important pour le maintien du patient dans un état stable et pour éviter les éveils soudains et l'extubation accidentelle. L'usage des molécules à longue action pourrait donc être priorisé aux soins intensifs.
- De plus, il a été souligné que l'usage des molécules avec une administration autre qu'intraveineuse, tel intra-rectale ou par levine, devrait être favorisé aux soins intensifs.
- La classe de médicaments dont les soins intensifs aurait le plus besoin serait celle des narcotiques.
- Certains médicaments essentiels lors de chirurgies devraient être épargnés, particulièrement le propofol et le rocuronium. Par ailleurs, certaines alternatives à ces médicaments existent pour les patients qui doivent être opérés, notamment la kétamine. Ainsi, en contexte de pénurie, certains cliniciens proposent que le propofol ne soit pas utilisé aux soins intensifs pour la sédation des patients COVID-19 positifs qui ont des durées médianes d'intubation de 10 jours, à moins de circonstances exceptionnelles. Le recours au propofol devrait se limiter aux procédures d'intubation et lorsqu'une extubation est jugée imminente (1-2 jours).
- De plus, les bloquants neuromusculaires devraient être utilisés uniquement chez les patients COVID-19 positifs en ARDS, une fois la sédation et l'analgésie bien établies, et lorsque la situation clinique se détériore. Le rocuronium devrait être réservé aux intubations urgentes. Selon l'expérience de certains cliniciens, une tachyphylaxie peut se développer 48 à 72 heures après le début de la perfusion intraveineuse du cisatracurium. Une rotation des agents curarisants serait à favoriser afin d'éviter l'escalade de doses. Par ailleurs, les cliniciens ont noté plusieurs stratégies permettant de préserver les stocks de bloquants neuromusculaires en commençant par l'utilisation de doses plus faibles que celles

rapportées dans les études publiées (notamment ACCURACYS). Ils ont aussi souligné que l'usage d'une combinaison de curares permettrait de prolonger leur durée d'action (environ 6 heures) avec des doses moindres, tout comme l'usage d'une perfusion de magnésium avant l'administration du curare. Quelques données issues de séries de cas suggèrent que le sulfate de magnésium permettrait d'allonger la durée du bloc neuromusculaire induit par curarisation [Berdai *et al.*, 2016; Pinard *et al.*, 2003; Telci *et al.*, 2002]. Cette pratique demeure toutefois expérimentale. Les anesthésiologistes pourraient par ailleurs privilégier l'anesthésie loco-régionale au bloc opératoire ainsi que dans le contrôle de la douleur post-opératoire.

- Certains cliniciens ont proposé l'utilisation de gaz anesthésiants comme alternative de dernier recours au propofol pour les patients COVID-19 positifs stabilisés, prêts à être extubés. Il a toutefois été soulevé que l'utilisation de gaz anesthésiants devrait se faire uniquement dans une salle d'opération bien équipée et sous la supervision d'un anesthésiologiste. Bien que cette stratégie soit envisageable, elle comporte des défis logistiques considérables. Parmi ceux-ci, il est à noter que l'extubation est considérée, au même titre que l'intubation, comme une intervention médicale générant des aérosols (IMGA), ce qui devra être pris en considération avant d'organiser le transfert de patients COVID-19 au bloc opératoire pour cesser la ventilation mécanique. Par ailleurs, en cas de pénurie de propofol, les alternatives aux agents volatils pour le maintien de l'anesthésie lors d'interventions chirurgicales sont quasi inexistantes, ce qui fait en sorte que les réserves d'agents volatils devront être étroitement surveillées afin de ne pas favoriser un groupe de patients au détriment d'un autre sans tenir compte des pronostics de chacun.
- Les sédatifs sont utilisés comme adjuvant aux analgésiques. Il est important de pouvoir établir les buts de la sédation et d'en monitorer le besoin et la profondeur au moyen d'une échelle validée (ex. Richmond Agitation-Sedation Scale ou RASS). Selon les circonstances, les sédatifs peuvent être administrés au besoin ou en perfusion continue. Présentement, pour des raisons de sécurité du personnel infirmier, des protocoles de sédation plus profonde sont utilisés dans le but de diminuer la fréquence des ajustements nécessaires. Une sédation moins profonde pourrait potentiellement être utilisée chez plusieurs patients et selon l'évolution de leur maladie pulmonaire. Aussitôt que la condition clinique du patient le permet, une diminution de la sédation favorisant un éveil quotidien doit être effectuée afin de diminuer la durée de ventilation mécanique. L'autre avantage de cette pratique est d'évaluer si le patient a un delirium au moyen d'une échelle validée (p. ex. Intensive Care Delirium Scale Checklist ou ICDSC). En cas de delirium hyperactif, l'ajout de médication antipsychotique *per os*, sous-cutanée ou intraveineuse permet de contrôler l'agitation avec des molécules distinctes des sédatifs (ex. halopéridol, quétiapine, etc.), donc de limiter l'utilisation des sédatifs. Ce mode de surveillance permettrait un meilleur usage des molécules dans le temps en privilégiant les molécules à longue durée d'action en début de traitement et en modifiant le régime vers des molécules à courte durée d'action, en prévision de

l'extubation. L'utilisation de moniteurs de sédation est un élément possible dans ce contexte.

- Les protocoles analgésiques devraient permettre d'obtenir un niveau d'analgésie satisfaisant évalué au moyen d'une échelle validée lorsque le patient ne peut pas communiquer (p. ex. Critical Care Pain Observation Tool ou CPOT). Une échelle numérique est adéquate lorsque ce dernier peut communiquer. La recherche de la dose minimale efficace devrait se faire de façon quotidienne.
- Il est également important de maximiser les formats utilisés et de réviser les dilutions utilisées pour réduire les pertes. Ceci inclut notamment la préparation en seringue ou en sac selon des recettes standardisées (lorsque possible) et l'administration de doses maximales quotidiennes compatibles avec des formats existants.
- En ce qui concerne le bloc opératoire, en contexte de pénurie de propofol et de rocuronium, les principes suivants peuvent être mis de l'avant : utilisation d'agents d'induction alternatifs (ex. kétamine, étomidate, midazolam, combinaison d'agents, etc.) en fonction des réserves disponibles, évitement de l'anesthésie intraveineuse totale lors de la phase de maintien (TIVA) à moins de circonstances exceptionnelles, utilisation d'agents volatils halogénés pour la phase de maintien avec le débit de gaz frais minimal sécuritaire, recours à l'anesthésie loco-régionale dans tous les cas où cela s'avère possible, utilisation des opiacés en tenant compte des réserves disponibles, fractionnement de toutes les doses de médicaments afin d'éviter les pertes, utilisation de bloqueurs neuro-musculaires avec circonspection et en tenant compte des réserves disponibles, monitoring d'outils de la profondeur de l'anesthésie dans les centres qui disposent de cette technologie et qui ont une expérience avec celle-ci.
- Il a été souligné que les médecins ne sont pas nécessairement au courant de l'importance de la pénurie actuelle ou potentielle. Il apparaît donc nécessaire d'avoir une bonne stratégie de communication pour permettre à tous les cliniciens de mettre en œuvre rapidement des solutions propres à l'inventaire de leur établissement. Il a été proposé que l'information sur les stocks locaux de médicaments soit mise à jour chaque semaine ou plus souvent si requis, pour que les cliniciens puissent adapter leurs protocoles en fonction des réserves disponibles. De plus, il est essentiel d'intensifier la collaboration entre les équipes de soins critiques et la pharmacie pour faciliter les ajustements en fonction des stocks de médicaments.
- Le transfert des connaissances des grands centres hospitaliers vers les centres de niveau 3 et 4 est un des facteurs qui pourra assurer l'application des solutions permettant une meilleure gestion des stocks de médicaments. L'expertise des pharmaciens et autres professionnels de la santé devrait être mise à contribution pour assurer une meilleure mise en œuvre de ces stratégies. Il s'agit d'ailleurs d'un des mandats du Centre d'optimisation et d'occupation des lits de soins intensifs (COOLSI).

## RÉFÉRENCES

- Baxter-Corporation. Monographie de produit - Propofol Injectable Emulsion. Date de révision : 29 septembre 2017. 2017; Numéro de contrôle de la soumission : 207653
- Berdai MA, Labib S, Harandou M. Prolonged neuromuscular block in a preeclamptic patient induced by magnesium sulfate. *Pan Afr Med J* 2016;25:5.
- Besset S, Cateland R, Constantin J-M, Diehl J-L, Garnier M, Levesque E, et al. Propositions du groupe de travail « pénurie » - Optimisation de l'utilisation des thérapeutiques en période de crise sanitaire. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR); 2020. Disponible à : <https://sfar.org/download/annexe-1-optimisation-de-lutilisation-des-therapeutiques-en-periode-de-crise-sanitaire/?wpdmdl=25728&refresh=5e9a17acd93d41587156908> (consulté le 12 avril 2020).
- Cheng M. Europe's hospitals running out of ICU meds for COVID-19. 2020. Disponible à : <https://abcnews.go.com/Health/wireStory/europes-hospitals-running-icu-meds-covid-19-69931623> (consulté le 2020-04-14).
- CHUQ. Ordonnances pharmaceutiques analgésies-sédation - USI COVID19 - adultes. 2020a;
- CHUQ. Ordonnance pharmaceutique inhibition neuromusculaire - USI COVID19 - adultes. 2020b;
- Devlin JW, Skrobik Y, Gelinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med* 2018;46(9):e825-e73.
- Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, Burke HL, Smith AC, Kelly PT, et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med* 1996;335(25):1864-9.
- Hvisdas C, Lordan A, Pizzi LT, Thoma BN. US Propofol Drug Shortages: A Review of the Problem and Stakeholder Analysis. *Am Health Drug Benefits* 2013;6(4):171-5.
- Institute HQ. Assessment Algorithm for Sedated Adult ICU Patients. Repéré à : [https://www.hqinstitute.org/sites/main/files/file-attachments/sdp\\_sc\\_icu\\_sedation\\_order\\_set\\_final-v3\\_19july2010pdf](https://www.hqinstitute.org/sites/main/files/file-attachments/sdp_sc_icu_sedation_order_set_final-v3_19july2010pdf) 2009;
- Jensen V et Rappaport BA. The reality of drug shortages--the case of the injectable agent propofol. *N Engl J Med* 2010;363(9):806-7.
- Mesnil M, Capdevila X, Bringuier S, Trine PO, Falquet Y, Charbit J, et al. Long-term sedation in intensive care unit: a randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. *Intensive Care Med* 2011;37(6):933-41.

- Moll V. Drugs to Aid Intubation. Merck Manual; 2018. Décembre 2018. Disponible à : <https://www.merckmanuals.com/professional/critical-care-medicine/respiratory-arrest/drugs-to-aid-intubation>.
- Narayanan M, Venkataraju A, Jennings J. Analgesia in intensive care: part 1. BJA Education 2015;16(2):72-8.
- Pfizer C, Inc. Monographie de produit - Bromure de rocuronium injectable Date de révision : 31 mai 2019 2019;Numéro de contrôle de la soumission : 225871
- Pfizer C, Inc. Monographie de produit - Midazolam injection. Date de révision: 10 avril 2014 2014;Numéro de contrôle de la soumission : 154667
- Pfizer C, Inc. . Monographie de produit - Dexmedetomidine Hydrochloride Injection Date de révision: 6 mars 2018. 2018;Numéro de contrôle de la soumission : 213361
- Pfizer C, Inc. . Monographie de produit - Bésylate de cisatracurium injectable Date de révision : 7 novembre 2017 2017;Numéro de contrôle de la soumission : 210419
- Phend C. Shortage — Manufacturers caught short by soaring demand. 2020. Disponible à : <https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/85796> (consulté le 2020-04-14).
- Pinard AM, Donati F, Martineau R, Denault AY, Taillefer J, Carrier M. Magnesium potentiates neuromuscular blockade with cisatracurium during cardiac surgery. Canadian Journal of Anaesthesia 2003;50(2):172-8.
- Sandoz C, Inc. Monographie de produit - LORAZEPAM INJECTION. Date de révision : 24 juillet 2018 2018;Numéro de contrôle de la soumission : 207821
- Telci L, Esen F, Akcora D, Erden T, Canbolat AT, Akpir K. Evaluation of effects of magnesium sulphate in reducing intraoperative anaesthetic requirements. British Journal of Anaesthesia 2002;89(4):594-8.

## Annexe 1 : Sédation-analgésie-curarisation aux soins intensifs

Tableau 1 – Les différents agents disponibles aux soins intensifs et les associations intéressantes

Principaux agents disponibles aux soins intensifs <sup>a</sup>		
	<i>Analgésiques</i>	<i>Agents sédatifs</i>
<b>PO non possible</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fentanyl en perfusion/transdermique<sup>b,c</sup></li> <li>- Hydromorphone en perfusion/IV/SC<sup>d</sup></li> <li>- Kétamine en perfusion<sup>c,d</sup></li> <li>- Morphine en perfusion/IV/SC<sup>d</sup></li> <li>- Rémifentanyl en perfusion</li> <li>- Sufentanyl en perfusion<sup>b,c</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dexmédétomidine en perfusion<sup>g,h</sup></li> <li>- Diazépam IV<sup>c,d,i</sup></li> <li>- Lorazépam perf/IV/SC<sup>i,j,k</sup></li> <li>- Méthotriméprazine en perfusion<sup>l,m,n</sup></li> <li>- Midazolam en perfusion<sup>c,j</sup></li> <li>- Phénobarbital IV<sup>b</sup></li> <li>- Propofol en perfusion<sup>o</sup></li> <li>- Gaz anesthésiants<sup>p</sup></li> </ul>
<b>PO possible</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hydromorphone PO/TNG courte et longue action<sup>d,e</sup></li> <li>- Méthadone PO/TNG<sup>c,f</sup></li> <li>- Morphine PO/TNG courte et longue action<sup>d,e</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Clonidine PO/TNG</li> <li>- Clonazépam PO/TNG<sup>d</sup></li> <li>- Diazépam PO/TNG</li> <li>- Gabapentine PO/TNG<sup>e</sup></li> <li>- Hydroxyzine PO/TNG<sup>d,n,q</sup></li> <li>- Lorazépam PO/TNG<sup>ij</sup></li> <li>- Méthotriméprazine PO/TNG<sup>l,m,n,q</sup></li> <li>- Olanzapine PO/TNG</li> <li>- Phénobarbital PO/TNG<sup>b</sup></li> <li>- Quétiapine PO/TNG</li> </ul>
Associations intéressantes en contexte de pénurie		
But : Diminuer les doses de certains agents		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dexmédétomidine + clonidine</li> <li>- Fentanyl IV + fentanyl transdermique</li> <li>- Formulation d'opiacés PO + IV</li> <li>- Gaz anesthésiant + sédatif/analgésique (ex : midazolam/fentanyl)</li> <li>- Kétamine IV + agent sédatif</li> <li>- Méthadone PO + analgésique</li> <li>- Méthotriméprazine + opiacé ou barbiturique<sup>s</sup></li> <li>- Midazolam IV + lorazépam PO</li> <li>- Morphine + hydroxyzine PO<sup>t</sup></li> <li>- Phénobarbital + autre sédatif ou un opiacé</li> </ul>		

IV : Voie intraveineuse ; PO : Voie *per os* ; SC : Voie sous-cutanée ; TNG : Par tube naso-gastrique.

a Agents classés en ordre alphabétique.

b Hautement lipophile; peut s'accumuler dans les tissus adipeux et dans d'autres tissus si administration prolongée ou répétée.

c Métabolisé par le CYP3A4.

d Accumulation en insuffisance rénale et hépatique.

e Les capsules peuvent s'ouvrir et s'administrer par tube nasogastrique sans écraser les granules.

f Surveillance serrée du risque de dépression respiratoire ; pic de l'effet respiratoire plus long que les autres analgésiques.

g Pour sédation légère; à utiliser chez patients chez qui un RASSS plus léger est visé, en sevrage de la ventilation mécanique.

h Accumulation en insuffisance hépatique.

i Risque d'acidose secondaire au propylène glycol (diluant).

j Accumulation en insuffisance rénale.

k Moins grande accumulation que le midazolam, notamment en raison qu'il est moins lipophile.

l À réserver à une situation exceptionnelle de pénurie des autres agents sédatifs.

m Privilégier la voie PO.

n Effet anticholinergique.

o Risque d'hypertriglycémie et de syndrome de perfusion (PRIS).

p Les gaz pourraient être une option envisageable de dernier recours chez des patients stables pour qui une extubation est prévue prochainement. Leur administration doit se faire sous la supervision d'un anesthésiste.

q Formulation en sirop disponible.

r Peut aussi prévenir l'effet de dissociation.

s Hémodynamie à surveiller étroitement avec l'association méthotriméprazine/barbiturique.

t Association étudiée: hydroxyzine + morphine + mélatonine 3 mg BID + lorazépam au besoin.

**Tableau 2 – Les bloqueurs neuromusculaires**

	Pancuronium	Rocuronium	Cisatracurium	Vécuronium	Atracurium	Mivacurium	Succinylcholine
Durée d'action	Longue	Intermédiaire	Intermédiaire	Intermédiaire	Intermédiaire	Courte	Très courte
Début d'action (min)	2 à 3	1 à 2	4 à 6	3 à 4	3 à 5	3 à 4	1
Dose d'intubation (mg/kg)	0,08-0,12	0,6-1,2	0,15-0,2	0,1-0,2	0,5-0,6	0,2	0,6-1,5
Dose de charge (mg/kg)	0,06-0,1	0,6-1,2	0,15 (pourrait ne pas être donné, car pic d'action à 5 min après le début de la perfusion)	0,08-0,1	0,4-0,5	0,25	NA
Dose de perfusion (mcg/kg/min)	1-2	Dose de départ : 4 Dose de maintien : 4-16	Dose de départ : 4 Dose de maintien : 1-10	Dose de départ : 0,8-1,7 Dose de maintien : 0,8-1,2	4-20	5-6	NA
Titration	ND	1 mcg/kg/min q4h	1 mcg/kg/min q4h	ND	ND	ND	NA

kg : Kilogrammes ; Mcg : Microgrammes ; mg : milligrammes ; min : Minutes ; NA : Non applicable ; ND : Non disponible.

\*Les bloqueurs neuromusculaires non commercialisés au Québec sont indiqués dans les colonnes grisées.

### Suivi associé aux bloqueurs neuromusculaires

- Titrer par un médecin seulement;
- Doit être titré si absence d'efforts respiratoires visibles;
- Suivi du TOF à effectuer aux 4 heures :
  - o SI TOF différent de celui visé : ajuster la dose de l'agent de 10 à 20 % à la hausse ou à la baisse, selon le cas.

## Annexe 2 : Sédation-analgésie au bloc opératoire

Tableau 3 : Les différents agents disponibles au bloc opératoire

INDUCTION	
<u>ANALGESIQUES</u> - Fentanyl - Hydromorphone - Morphine - Rémifentanyl <sup>a</sup> - Sufentanyl  <u>ANESTHESIQUES LOCAUX<sup>c</sup></u> - Bupivacaïne - Lidocaïne - Ropivacaïne	<u>AGENTS SEDATIFS</u> - Étomidate <sup>b</sup> - Kétamine - Méthohexital <sup>b</sup> - Midazolam - Propofol
MAINTIEN	
<u>ANALGESIQUES</u> - Hydromorphone - Fentanyl - Morphine - Rémifentanyl <sup>a</sup> - Sufentanyl  <u>CO-ANALGESIQUES<sup>e</sup></u> - Acétaminophène (PO) - AINS (PO)	<u>AGENTS SEDATIFS</u> - Dexmédétomidine - Gaz anesthésiants - Kétamine <sup>d</sup> - Midazolam <sup>d</sup> - Propofol
EXTUBATION	
<u>ANALGESIQUES<sup>f</sup></u> - Fentanyl - Hydromorphone - Morphine - Sufentanyl	<u>AGENTS SEDATIFS</u> La sédation est habituellement interrompue avant l'extubation

- a Le rémifentanyl a une grande utilité en infusion pour diminuer les doses de sufentanyl ou fentanyl durant une chirurgie et peut aussi être utilisé en bolus lors de l'induction.
- b Ce médicament n'est pas commercialisé au Canada, mais serait accessible dans certaines circonstances par l'intermédiaire du Programme d'accès spécial de Santé Canada.
- c Les anesthésiques locaux permettent de faire de l'anesthésie loco-régionale dans plusieurs cas et donc de diminuer les quantités de sédatifs, narcotiques et relaxants musculaires utilisés.
- d Utilisé lorsqu'une sédation profonde est voulue.
- e En raison des craintes de complications infectieuses et respiratoires liées à l'utilisation des AINS chez les patients COVID-19 positifs, il n'est pas recommandé d'en faire usage chez ces patients.
- f Les doses d'opiacés sont diminuées à la fin d'une intervention pour ramener le patient en ventilation spontanée et pouvoir extuber le patient.

**Annexe 3 : Caractéristiques des agents sédatifs, des analgésiques et des gaz anesthésiants**

**Tableau 4 : Caractéristiques des analgésiques**

	Fentanyl		Hydromorpone			Kétamine	Méthadone	Morphine			Rémifentanyl	Sufentanyl
Voie d'administration	IV	Transdermique	IV	SC	PO	IV	PO	IV	SC	PO	IV	IV
<b>Début d'action</b>	<1 à 2 min	6 h	5 à 10 min	ND	Courte action : 15 à 60 min Longue action: 6 à 9h	<1 min	0,5 à 1 h (effet maximal atteint à 3 à 5 jrs)	5 à 10 min	ND	Courte action : 30 min	1 à 3 min	1 à 3 min
<b>Durée d'action</b>	30 à 60 min	Diminution d'environ 50% des concentrations à 20-27 h avec certains effets qui peuvent perdurer jusqu'à 72-96h	240 à 300 min	ND	Courte action : 240 à 300 min Longue action: 13h	10 à 15 min (dose unique)	Dose unique : 4 à 8h Dose répétée : 22 à 48 h	240 à 300 min	ND	Courte action : 3 à 5 h Longue action: 8 à 24 h	5 à 10 min (après l'arrêt de la perfusion)	Variable ; dépend notamment de la dose, de la durée d'administration et de l'anesthésie concomitante
<b>Dose initiale</b>	25-100 mcg/h	Selon la dose d'opiacé reçu précédemment	Perf : 0,5-2 mg/h Intermittent : 0,5-2 mg q4-6h	0,5-2 mg q4-6h	Courte action : 0,5-2 mg q4-6 h Longue action: 3 mg q12h	0,2-0,5 mg/kg/h	2,5 mg q8h	Perf :5 mg/h IV : dose de charge de 2 à 10 mg	2,5 mg q6h	Courte action : 0,5-2 mg q4-6 h Longue action: 10-30 mg q12h	25-100 mcg/h	0.1 mcg/kg/h (Dose de charge : 0.25 mcg/kg)
<b>Dose de maintien</b>	25-300 mcg/h	25-300 mcg/h	Perf : 0,5-5 mg/h Intermittent : 0,5-4 mg q4-6h	0,5-4 mg q4-6h	Courte action : 0,5-10 mg q4-6 h Longue action: 3-18 mg q12h	0,04 to 2,5 mg/kg/h	20-40 mg q8-12h	Perf :5-25 mg/h IV : 2,5-20 mg q6h	2,5-20 mg q6h	Courte action : 5-20 mg q6 h Longue action: 10-60 mg q12h	0,5-15 mcg/kg/h	0,4-1,5 mcg/kg/h
<b>Titration</b>	12.5–25 mcg/h q30-60 min	Minimalement aux 3 jrs	Perf : 0.2mg/h q30-60 min IV: Usuel	Usuel	Usuel	2.5-5mg/h q2-4h	2,5 mg q3-5jrs	Perf : 1-2 mg/h q1h IV : Usuel	Usuel	Aux 48 h	q5-10 min	0.05 à 0.1 mcg/kg/h q1heure
<b>Conversion</b>	Ratio environ 1 :1 (perf : transdermique) ; 50 mcg de fentanyl = 5 mg de morphine		En morphine: 1 mg d'hydromorpone = 5 mg de morphine En fentanyl: 1 mg d'hydromorpone = 50 mcg de fentanyl			NA	morphine PO : méthadone PO <100mg/jr = 3 :1 101-300mg/jr= 5 :1 301-600mg/jr=10 :1 601-800mg/jr=12 :1 801-1000mg/jr=15 :1 >1000mg/jr=20 :1	Voir autres molécules (fentanyl, méthadone, rémifentanyl, sufentanyl)			En morphine: 50 mcg de rémifentanyl = 5 mg de morphine  En fentanyl: 50 mcg de rémifentanyl = 50 mcg de fentanyl	En morphine: 5 mcg de sufentanyl = 5 mg de morphine  En fentanyl: 5 mcg de sufentanyl = 50 mcg de fentanyl

h : heures ; IV : Par voie intraveineuse ; jrs : jours ; kg : Kilogrammes ; Mcg : Microgrammes ; mg : milligrammes ; min : Minutes ; NA : Non applicable ; ND : Non disponible ; Perf : Perfusion ; PO : Par voie per os ; SC : Par voie sous-cutanée.

**Tableau 5 : Caractéristiques des agents sédatifs**

	Dexmédétomidine	Diazépam		Lorazépam		Méthotrimeprazine		Midazolam	Phénobarbital		Propofol
<b>Voie d'administration</b>	IV	IV	PO	IV	PO	IV	PO	IV	IV	PO	IV
<b>Début d'action</b>	5-10 min (dose de charge optionnelle) 15 min (sans dose de charge)	2-5 min	2 à 5 min	Perf :15 à 20 min Intermittent : 90 sec si prémédication opioïde 120 à 150 sec sans prémédication opioïde	ND	1 h	ND	90 sec si prémédication opioïde 120 à 150 sec sans prémédication opioïde	5 min	≥60 min	1 min
<b>Durée d'action</b>	60-120 min	20-60 min	20-60 min	Perf : 6-8 h Intermittent : 2-6 h	60-90 min	2-4h	8-12 h	2-6 h	> 6 h	10 à 12 heures	15 min (peut être plus long lorsqu'utilisé à de hautes doses pour une longue période)
<b>Dose initiale</b>	0,2-0,7 mcg/kg/h (dose de charge optionnelle : 1 mcg/kg sur 10 min)	5-10 mg q6h	NA	Perf : 0,5 – 2 mg/h Intermittent : 1-2mg q6h ± 1mg q2h PRN si agitation	1mg q6h ± 1mg PO q2h PRN si agitation	NA	12,5mg PO q8h	2,5-5 mg/h	30-120 mg q6-8h (Dose de charge :7.5 mg/kg )	NA	5 mcg/kg/min
<b>Dose de maintien</b>	0,2-1,2 mcg/kg/h	5-30 mg q6h	5-10 mg q6-8h	Perf : 0,5 – 6 mg/h IV : 1- 4 mg q2-6h régulier OU PRN	1-4mg PO q2-6h régulier OU PRN	2-8 mg/h	12,5-75mg PO q6-8h	1-10 mg/h	1-2 mg/kg/jour divisé q8-12h OU doses intermittentes 1mg/kg/dose jusqu'à atteinte de la cible de sédation Vitesse maximale : 60 mg/min	30-120 mg q6-8h	5-70 mcg/kg/min
<b>Titration</b>	0,1mcg/kg/h q15-30min	ND		1mg/h q8h		Perf :1 mg/h q4 h		1mg/h q8h	ND		Augmentation par palier de 5 mcg/kg/min
<b>Conversion</b>	NA	Voir note de bas de tableau*		Voir note de bas de tableau*		Ratio 1 :2 (IV :PO)		Voir note de bas de tableau*	Ratio 1 :1 (IV :PO)		NA

h : Heures ; IV : Par voie intraveineuse ; jrs : jours ; kg : Kilogrammes ; Mcg : Microgrammes ; mg : Milligrammes ; min : Minutes ; NA : Non applicable ; ND : Non disponible ; Perf : Perfusion ; PO : Par voie *per os* ; PRN : Au besoin ; SC : Par voie sous-cutanée.

\*5 mg diazépam IV = 2,5 mg lorazépam IV = 1 mg midazolam IV

**Autres agents PO (posologies suggérées) :**

- Clonidine : Dose initiale = 0.1mg q6-8h; dose de maintien = 0.1mg-0.5 mg q6-8h
- Clonazépam : 0,25-2 mg q8h régulier et/ou PRN
- Gabapentine : Dose initiale = 100 q8h; dose de maintien = 900-3600 mg/jr divisé q8h
- Hydroxyzine : Dose initiale= 100 mg q8h; dose de maintien = 6-12mg/kg/jour divisé q8h (dose max 600mg/jr)
- Olanzapine : Dose initiale = 5-10 mg die (dose max de 20 mg/jr)
- Quétiapine : Dose initiale = 50 mg q12h (dose max de 400 mg/jr)

**Tableau 6 : Caractéristiques des gaz anesthésiants**

	<b>Isoflurane</b>	<b>Sevoflurane</b>	<b>Desflurane</b>
<b>Forme</b>	Liquide	Liquide	Liquide
<b>Voie d'administration</b>	Vaporisateur	Vaporisateur	Vaporisateur chauffé
<b>Solubilité</b> <b>Échange gaz : sang</b>	Relativement élevée 1,40	Faible 0,65	Très faible 0,45
<b>Redistribution</b> <b>Sang : cerveau</b>	1,6	1,7	1,3
<b>MAC réponse à la chirurgie</b>	1,2%	2%	6%
<b>MAC réponse à la voix, touché</b>	0,5%	0,6%	2,5%
<b>Effet sur le pression artérielle</b>	Hypotension dose-dépendante	Hypotension dose-dépendante	Hypotension dose-dépendante
<b>Effet vasculaire</b>	Vasodilatation	Vasodilatation	Vasoconstriction initiale Vasodilatation
<b>Effet inotropique</b>	Négatif	Négatif	Initialement positive Négatif ensuite
<b>Effet chronotropique</b>	Tachycardie	Tachycardie > 1 MAC	Tachycardie

*Institut national  
d'excellence en santé  
et en services sociaux*

**Québec** 

#### Siège social

2535, boulevard Laurier, 5<sup>e</sup> étage  
Québec (Québec) G1V 4M3  
418 643-1339

#### Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12<sup>e</sup> étage, bureau 1200  
Montréal (Québec) H3A 2S9  
514 873-2563  
[inesss.qc.ca](http://inesss.qc.ca)

