

## Préconisations du groupe de travail « pénurie »

### Optimisation de l'utilisation des thérapeutiques en période de crise sanitaire

Groupe de travail APHP (ordre alphabétique) : Sébastien Besset, Renaud Cateland, Jean-Michel Constantin, Jean-Luc Diehl, Marc Garnier, Eric Levesque, Pascal Paubel, Catherine Paugam, Damien Roux

**Contexte** : risque fort de rupture de stock de médicaments à forte consommation, en premier lieu desquels la sédation/analgésie et la curarisation.

- **Organiser localement un contact « permanent » entre les soins critiques et la pharmacie**
  - Création d'un binôme réanimateur/pharmacien
  - Contact quotidien pour identifier localement avec la pharmacie de son établissement les stocks des molécules en tension dans l'objectif d'éviter les ruptures de stock (Exemple des molécules suivies à LMR en **Annexe 1**)
  - Adaptation des pratiques et utilisation de la sédation selon protocole évolutif dans le temps
  - L'**Annexe 2** est un document pratique développé à l'hôpital Bichat comme aide à la prescription
  - Vérifier la spécialité disponible (la concentration et la quantité totale peut varier en cas de changement des fournisseurs)
  
- **Respecter**, plus encore qu'habituellement s'il en est nécessaire, **des principes généraux de sédation-analgésie-curarisation** (Conférence de consensus commune SFAR-SRLF et surtout les recommandations internationales)
  - Recommandations internationales : [Devlin CCM 2018](#)
  - [Conférence de consensus SFAR-SRLF](#)
  - Point d'attention particulière sur l'évaluation et la gestion de la sédation/analgésie (Cf **Annexe 3**. Procédure d'application de l'échelle RASS ; **Annexe 4**. Evaluation de la douleur par la BPS chez les patients non communicant ; Autoévaluation chez les patients communicants) et de la curarisation
  
- **Pour chaque prescription médicale, se demander pluri-quotidiennement**
  - La molécule prescrite est-elle indispensable ?
  - Est-il possible de diminuer sa posologie ou de l'arrêter ?
  - Est-il possible de ne pas utiliser de seringue électrique pour sa délivrance ?
  - La molécule délivrée est-elle la plus adaptée dans le choix de médicaments disponible (midazolam et insuffisance rénale par exemple) ?
  
- **Adapter le ventilateur au patient et non le patient au ventilateur**
  - Envisager les modes de ventilation alternatifs type APRV pour éventuellement ne pas recourir ou réemployer des curares et/ou sédation-analgésie
  - Ne pas envisager la curarisation de manière automatique
  - Si la curarisation est nécessaire, envisager la curarisation par bolus itératifs

- Si la curarisation continue est nécessaire :
  - Concernant la curarisation :
    - Evaluer la profondeur de la curarisation par curamètre (cf **Annexe 5**) et adapter la posologie en fonction
    - Si pas de curamètre disponible, envisager pluri-quotidiennement la dose minimale de curare efficace et/ou son arrêt en « titrant » sur l'adaptation ventilatoire
  - Concernant la sédation associée à la curarisation :
    - Privilégier le contrôle de la profondeur de la sédation par BIS
    - Si BIS disponible, adapter les doses d'analgésie –sédation aux objectifs de BIS de manière protocolisée (Voir **Annexe 6**)
    - Si BIS indisponible, envisager une diminution progressive (ne jamais arrêter) des doses pluriquotidiennes en titrant sur les paramètres cliniques disponibles : absence d'hypertension artérielle, de tachycardie, de désadaptation ou modification des courbes ventilatoires.
- Si le (la) patient(e) n'est pas curarisé(e) :
  - Envisager de privilégier l'analgésie à la sédation
  - Utilisation d'un protocole d'évaluation systématique de la profondeur de la sédation
  - Utilisation d'un protocole d'adaptation de la sédation avec évaluation des posologies pluriquotidiennes (à chaque tour infirmier minimum)
  - Envisager la prescription de dexmedetomidine en phase de sevrage
  - Envisager dès que possible la prescription de co-sédation et coanalgésie pour effet d'épargne et de diminution du risque de sevrage :
    - clonidine (maximum 900 µg/24h)
    - gamma-OH (cf **Annexe 7**)
    - kétamine pour l'analgésie (environ 1 mg/kg/h)
  - Envisager la sédation par halogénés adaptée à la réanimation qui permettrait une diminution de la consommation des curares et des hypnotiques intraveineux usuels (sevoflurane avec système AnaConDa ou Mirus). Une formation médicale et paramédicale est nécessaire avant l'utilisation de cette technique (**Annexe 8**)
  - Envisager la prescription d'autres benzodiazépines si midazolam en tension
  - Envisager la prescription rapide de neuroleptique type loxapine, haloperidol ou levomepromazine en relai des sédations pour prévention du syndrome de sevrage (penser au correcteur des neuroleptiques, notamment chez le sujet jeune : tropatépine 10mg/j SNG ou trihexyphenidyle)
- **Réfléchir à la place de la trachéotomie semi-précoce dans un rôle de limitation des sédations**
  - En parallèle des propositions de la création des unités de sevrage ventilatoire hors réanimation ([Cf propositions du groupe dédié](#))
- **Optimisation de l'utilisation des traitements par les soignants et limitation du « gachis » (voir Annexe 9) :**
  - Avant chaque utilisation : vérifier la spécialité disponible, sa concentration et sa quantité totale (risque de changement des concentrations notamment liées au changement des fournisseurs au fil du temps)

- Finir l'intégralité de la seringue avant le changement d'une nouvelle seringue
  - Eviter à tout prix le renouvellement programmé d'une seringue si elle n'est pas totalement finie.
  - Ne pas changer les tubulures (uniquement la seringue, gain d'environ 2 mL)
  - Ne pas jeter immédiatement la (les) seringue(s) à l'arrêt de la sédation-analgésie car produit stable plusieurs heures dans la seringue : sédation-analgésie possiblement réintroduite(s) chez le patient
- **Concernant la pénurie de pousses seringues électriques :**
    - Envisager en cas de sédation et curarisation associée de mélanger hypnotiques et morphinomimétiques dans la même seringue
    - En **Annexe 10** la liste des molécules compatibles en perfusion sur une seule voie
    - Envisager de privilégier la prescription d'insuline par voie sous cutanée plutôt qu'intraveineuse
    - Solutions alternatives en cours de discussion par l'AGEPS
- **Concernant la fin de vie et la sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès :**
    - Envisager l'utilisation d'autres molécules que les molécules usuelles (exemple : diazepam)
    - Privilégier la perfusion de ces molécules sans seringue électrique

**Annexe 1. Suivi quotidien des molécules en tension** (exemple du fichier de Louis Mourier, APHP)

	Médicament	Posologie/j /patient	Nombre de patients sous cette molécule	Stock pharmacie	Nombre de jours de traitement pour la totalité des patients	Stock Ageps	Difficultés d'approvisionnement
<b>Curares</b>							
	Atracurium 250mg/25ml						
	Atracurium 50mg/5ml						
	cisatracurium 150mg/30ml						
	suxamethonium 100mg/2ml						
	rocuronium 50mg/5ml						
<b>Hypnotiques</b>							
	Midazolam 50mg/10ml						
	etomidate 20mg/10ml						
	propofol 500mg/50ml						
	Clonidine 0,15mg/ml						
	Loxapine 50mg/2ml						
	Dexmédétomidine 100µg/mL						
<b>Antibiotiques</b>							
	Spiramycine inj						
	Cefotaxime 1g						
	Levofloxacin inj						
<b>Vasopresseurs</b>							
	Noradrénaline 8mg/4ml						
	Nicardipine 10mg/10ml						
<b>Morphiniques</b>							
	Kétamine 250mg/5ml						
	Sufentanyl 250µg/5ml						
	Fentanyl 500µg/10ml						
	Morphine 10mg/ml						
	morphine 50mg/5ml						
<b>Solutés de dialyse</b>							
	Phoxilium						
	Hemosol						

## **Annexe 2. Document pratique d'aide à la prescription de la sédation et de l'analgésie en réanimation, émanant de l'hôpital Bichat.**

### **« Agents pharmacologiques pour la sédation en réanimation, quelques astuces. »**

#### Hypnotiques

Propofol : émulsion++ ne doit pas être dilué +++

Midazolam : vous connaissez

Thiopental : monitoring du BIS +++. Bolus initial 2 mg/kg puis 2 à 4 mg/kg/h

L'association de midazolam et de propofol est synergique (mais pas dans le même pochon / seringue !!).

#### Morphiniques

Morphine : bolus initial 0.03 à 0.1 mg/kg puis 1 à 5 mg/h

Fentanyl : bolus initial 1 à 3 µg/kg puis 1 à 5 µg/kg/h

Sufentanil : bolus initial 0.1 à 0.3 µg/kg puis 0.1 à 0.5 µg/Kg/h

Alfentanil : éviter la perfusion continue (modulation pharmacogénétique) Utile en bolus (0.5 à 1 mg) lors des gestes douloureux si perfusion de base = morphine

#### Adjuvants

Kétamine : 0.5 à 1 mg/kg puis 0.1 à 2 mg/kg/h. Ne doit pas être utilisée seule. Associer à du midazolam ou du propofol +++

Dexmedetomidine : pas de dose de charge. Perfusion continue 0.5 à 1.5 µg/kg/h. Risque d'hypotension

Clonidine : 4 ampoules = 600 µg à diluer dans 500ml de G5% soit 1.2 µg/ml. Perfusion 60 à 360 ml/h. Attention aux effets hémodynamiques ++

Halopéridol : ampoules de 5mg. Dose 5 à 20 mg/j Attention au risque d'allongement de QT.

Loxapine : ampoules de 50mg/2 ml. Dose 50 à 300 mg/j. Attention au risque d'allongement de QT

#### Curares : Monitoring +++

Atracurium : dose de charge 0.5 mg/kg à administrer en 30 sec, puis à la récupération d'une réponse au TDQ 0.3 à 0.6 mg/kg/h

Rocuronium : dose de charge 0.6 à 1 mg/kg puis à la récupération d'une réponse au TDQ 0.3 à 0.6 mg/kg/h

Mivacurium : dose de charge 0.2 mg/kg puis à la récupération d'une réponse au TDQ 0.5 à 0.6 mg/kg/h. Attention risque de curarisation prolongée en cas de déficit en pseudocholinestérasés.

#### Mélange connu pour sédation (Lille années 90) :

40mg de midazolam + 200µg de sufentanil = 48mL vitesse 4ml/h = 12 heures. Avec un perfuseur au débit minimum 20 ml/h, prendre un pochon de 250ml de serum  $\phi$ , retirer 50 ml et les remplacer par le mélange ci-dessus, vitesse 20 ml/h pour 12h

**Annexe 3. Echelle de vigilance et d'agitation de Richmond**

**Procédure d'application de l'échelle RASS :**

1. observez le patient en dehors de toute stimulation :
  - est-il éveillé et calme ? (score 0),
  - le patient est-il agité ? (score de +1 à +4 selon les critères de description) ;
2. si le patient n'est pas éveillé, demandez au patient d'ouvrir les yeux et de vous regarder :
  - le patient ouvre les yeux avec un contact visuel supérieur à dix secondes (score -1),
  - le patient ouvre les yeux avec un contact visuel bref (< 10 s) (score -2),
  - le patient réagit à la voix mais sans contact visuel (score -3) ;
3. si le patient ne réagit pas à la voix, appliquez une stimulation physique (secousse de l'épaule puis friction non nociceptive du sternum) :
  - le patient réagit à la stimulation physique (score -4),
  - le patient ne réagit ni à la voix, ni à la stimulation physique (score -5).

#### Annexe 4. Echelle BPS – Evaluation de la douleur

Échelle Behavioral Pain Scale (BPS)

Critères	Aspects	Score
Expression du visage	Détendu	1
	Plissement du front	2
	Fermeture des yeux	3
	Grimace	4
Tonus des membres supérieurs	Aucun	1
	Flexion partielle	2
	Flexion complète	3
	Rétraction	4
Adaptation au respirateur	Agité	1
	Trigge ponctuellement	2
	Lutte contre le ventilateur	3
	Non ventilable	4

## Annexe 5. Procédure de monitoring de la curarisation en réanimation

**Auteur :** Eric Levesque

**Rationnel :** Dans le contexte de la défaillance respiratoire des patients COVID+, l'utilisation des curares correspond aux situations nécessitant une paralysie musculaire prolongée pour facilitation de l'intubation orotrachéale puis optimisation d'une ventilation mécanique Cette procédure propose de détailler les modalités pratiques de monitoring de la curarisation en réanimation.

### Intubation orotrachéale

La succinylcholine (1mg/kg) ou le rocuronium (1.2mg/kg) est utilisée pour faciliter l'intubation.

### Curarisation et SDRA :

Celle-ci doit être associée à une sédation profonde

**Atracurium:** 0.5mg/kg puis 0.5mg/kg/h

**Rocuronium :** 0.25 à 0.5/kg/h IVSE

**Cis-atracurium :** 0,2mg/kg en bolus puis perfusion continue de 5 µg/kg/min

### Monitoring de la curarisation

**Rationnel :** Le monitoring neuromusculaire en cas de curarisation prolongée permet de réduire les doses administrées et de raccourcir les délais de récupération fonctionnelle (grande variabilité inter-individuelle)

**Site de monitoring :** l'adducteur du pouce (cf schéma)

**Mode de stimulation :** TOF (train of four) : Train de quatre

**Objectif :** 1 à 2 réponses /4 au TOF, à réévaluer toutes les 48h

**Proposition de procédure de monitoring de la curarisation (PP : pression de plateau)**

Nombre de réponse	Action	Délai de contrôle du TOF
0	1) Diminution de la vitesse de la SAP de 25%  2) SI TOF = 0, 2 fois de suite arrêt de la SE pendant 1h puis reprise à une vitesse inférieure de 25%	1h
1	Ne rien faire	4h
2	1) Si patient adapté et PP < 30 cmH <sub>2</sub> O : ne rien faire / voir diminuer la dose de 25%  2) Si patient désadapté ou PP > 30 cmH <sub>2</sub> O : augmenter la dose de 25%	4h  1h
3	1) Si patient adapté et PP < 30 cmH <sub>2</sub> O : ne rien faire  2) Si patient désadapté ou PP > 30 cmH <sub>2</sub> O : Bolus + augmenter la vitesse 25%	1h  1h
4	1) Si patient adapté et PP < 30 cmH <sub>2</sub> O : ne rien faire et arrêter les curares  2) Si patient désadapté ou PP > 30 cmH <sub>2</sub> O : Bolus + augmentation de la SAP de 25%	4h  1h

## Appareils de monitoring

### Neurostimulateur



Intérêt : estimation visuelle simple mais peu sensible mais ne permet pas un monitoring quantitatif.

### Accélérométrie



INTERET : Quantitatif, compact mais fragilité du capteur, dérive du signal T : Intégration, simple d'emploi, calibrage et mesure continue automatisés

### Cynemyographie ( NMT de GEMSex : DATEX ) :



INTERET : Quantitatif, simple mais dégradation du capteur au fur et à mesure des impulsions

## Annexe 6. Monitoring de la sédation en réanimation par index bispectral (BIS)

**Auteur :** Eric Levesque

**Rationnel :** Dans le contexte de la défaillance respiratoire des patients COVID 19 +, une sédation adaptée facilite la ventilation mécanique sous curare et permettrait une épargne médicamenteuse. Cette procédure propose de détailler les modalités pratiques de monitoring de la sédation en réanimation par l'index Bispectral (peu influencé par le niveau d'analgésie).

Le BIS est une échelle dérivée de la mesure de l'activité électrique cérébrale des patients anesthésiés qui permet d'optimiser la profondeur de l'anesthésie et l'administration du médicament

**Site de monitoring :** Electrode de BIS frontale (voir positionnement ci-dessous)

**Objectif :** Une valeur de 100 correspond à l'éveil, 0 au coma et 50 à une haute probabilité de sommeil. Le point critique entre amnésie et souvenir se trouve vers 65; l'échelle n'est toutefois pas linéaire, le chiffre 40 ne signifiant pas un sommeil deux fois plus profond que 80.

La zone de sommeil clinique probable correspond aux valeurs situées entre 40 et 60 avec un IQS > 50%

### Proposition de procédure de monitoring de la sédation

Chiffre BIS	
<40	Diminution de la sédation et réévaluation régulière
40-60	Ne rien faire si patient adapté
>60	Augmentation de la sédation et réévaluation régulière

**Appareils de monitoring :**



## **Annexe 7. Fiche GAMMA-OH 200 mg/ml, solution injectable (IV) / Acide hydroxy-4 butyrique**

**Auteur :** Eric Levesque

Anesthésique utilisé en complément d'une sédation chez les patients sous assistance ventilatoire.

### **Contre-indications**

Allergie ou hypersensibilité à une substance active

Hypokaliémie, Hypernatrémie

Crise convulsive

HTA non contrôlée.

### **Induction**

Chez l'adulte : 60 mg/ kg, soit en moyenne 2 ampoules de 10 ml.

### **Sédation**

**20 à 50 mg/kg/heure, soit habituellement une ampoule de 10 ml toutes les 60 à 120 minutes.**

Le GAMMA-OH peut être associé à un autre hypnotique (Benzodiazépine ou neuroleptique) dont il permet de réduire les doses.

Augmentation de l'effet des curares non dépolarisants et une diminution de l'activité des curares dépolarisants

Prévoir un traitement préalable (par neuroleptique, benzodiazépine ou barbituriques) avant l'arrêt du GAMMA-OH en sédation, le réveil peut être brutal, avec convulsions et perte d'urine

### **Surveillance**

*Cardiovasculaire*

Baisse de la tension artérielle lors de l'induction anesthésique suivie d'une possible augmentation de la tension artérielle. **Stabilité hémodynamique** lors de son utilisation en sédation

*Risque **hyper-natrémie***

GAMMA-OH 200 mg/ml, solution injectable (IV) contient 420 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par ampoule.

*Risque **hypokaliémie***

Par transfert du potassium dans la cellule. Surveillance de la kaliémie toutes les 6 heures. A corriger par une administration de sels de potassium.

### **Pharmacologie**

Après administration IV, son action intervient en 5 à 7 minutes et son effet persiste durant 90 à 120 minutes à la posologie de 60 mg/kg.

Le Gamma-OH traverse les barrières méningée et placentaire. Le Gamma-OH est métabolisé principalement au niveau du foie.

Les métabolites finaux sont l'eau et le gaz carbonique éliminé par voie respiratoire avec risque d'**hypercapnie**

A conserver à une température ambiante.

## Annexe 7. Utilisation d'un AnaConDa en service de réanimation

Auteur : Pr. JM Constantin

### 1. Formation en ligne : montage et utilisation

- [Formation](#)
- [Training émanant du SESAR TRIAL](#)

### 2. Exemple de protocole d'utilisation

- [PROTOCOLE DE SEDATION INHALEE PAR SEVOFLURANE \(Système ANACONDA\)](#)

Adresses des Liens si lien hypertexte non accessible :

1. [https://drive.google.com/drive/folders/1\\_pn-g4CbD4wtE2QLbaWgODwdiYRVmMXM?usp=sharing](https://drive.google.com/drive/folders/1_pn-g4CbD4wtE2QLbaWgODwdiYRVmMXM?usp=sharing)
2. <https://sites.google.com/view/trainingsesar/training>
3. [https://drive.google.com/open?id=16tl82jQvvHb0JDGBjeyoN6cV\\_MNYT3\\_W](https://drive.google.com/open?id=16tl82jQvvHb0JDGBjeyoN6cV_MNYT3_W)

**Annexe 8. Optimisation de l'utilisation des traitements par les soignants et limitation du « gachis »**

**OPTIMISATION de l'UTILISATION DES THERAPEUTIQUES**

- Vérifier la spécialité disponible, sa concentration et sa quantité totale (risque de changement des fournisseurs au fil du temps)
- Finir l'intégralité de la seringue avant son relai par une nouvelle
- Eviter à tout prix le renouvellement programmé d'une seringue si elle n'est pas totalement finie
- Ne pas changer les tubulures si poursuite de la même molécule (ne renouveler que la seringue pour un gain d'environ 2 mL)
- Ne pas jeter immédiatement la (les) seringue(s) à l'arrêt de la sédation-analgésie car produit stable plusieurs heures dans la seringue : sédation-analgésie possiblement réintroduite(s) chez le patient

