



Médicaments en tension : quelles solutions en réanimation pédiatrique ?

Rédacteurs : Fabrice Michel^{1,2}, Isabelle Goyer³, Paul Nolent¹, Stéphane Honoré³, Gilles Orliaguet², Christophe Milési¹

Relecteurs : Sophie Breining¹, David Brossier¹, Francis Veyckemans², Corinne Lejus², Claude Ecoffey², Valentine Bréant³, Héroïse Capelle³, Sébastien Chanoine³, Elise Choquet³, Anne Lecoeur³, Sonia Prot-Labarthe³, Caroline Viard³

¹ Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques

² Association des Anesthésistes-Réanimateurs Pédiatriques d'Expression Francophone

³ Société Française de Pharmacie Clinique

1. Introduction générale

Le Message d'Alerte Rapide Sanitaire, du Ministère des Solidarités et de la Santé (DGOS) du 24/04/2020 (MARS N°2020_43), a attiré l'attention de la communauté médicale sur l'existence de tensions d'approvisionnement extrêmement fortes pour cinq molécules nécessaires à la prise en charge des patients atteints du Covid-19 et des patients admis au sein des services de réanimation. Ces tensions laissent présager des risques de rupture totale d'approvisionnement si des mesures d'économie et de juste répartition des quantités disponibles sur le territoire ne sont pas prises. Les molécules concernées sont 3 curares (Atracurium, Cisatracurium, Rocuronium) et 2 hypnotiques (Midazolam injectable et Propofol). Toutes les spécialités, quel que soit le dosage, ayant pour principe actif l'une de ces molécules sont concernées. Il faut cependant noter que la problématique d'approvisionnement en propofol concerne peu les enfants car le propofol est contre-indiqué en sédation continue chez l'enfant de moins de 16 ans (1).

Afin de prévenir et pallier les difficultés d'approvisionnement, l'Etat a décidé d'assurer l'approvisionnement des établissements de santé pour ces cinq médicaments prioritaires. Ainsi, les établissements de santé n'achètent plus directement ces médicaments prioritaires. Les stocks sont distribués de façon hebdomadaire par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Un ajustement des stocks de médicaments prioritaires entre les établissements de santé peut être réalisé par chaque agence régionale de santé.

En conséquence, toutes les mesures permettant l'économie de ces médicaments prioritaires doivent être recherchées dans tous les cas (préconisations générales Annexe 1). Ces mesures doivent s'intégrer dans une stratégie globale d'épargne des agents de l'analgésie-sédation, déclinée dans chaque structure sous forme de protocoles et procédures. Parmi les médicaments cités dans ce document, certains pourront faire l'objet d'importation de pays étranger et parfois d'un contre-étiquetage en français. Il est important de vérifier que le médicament importé est strictement identique à la spécialité française (composition, modalités de conservation, de préparation et d'administration, etc.) et de mettre à disposition des unités de soins les monographies en français.

2. Principes d'optimisation de la consommation

- **Un travail d'équipe**

L'optimisation de la consommation des molécules en tension implique toutes les étapes du circuit du médicament, de l'approvisionnement par les pharmacies jusqu'à l'administration au patient. Elle doit reposer sur une réflexion impliquant trois référents : pharmacien, médecin et cadre de santé ou infirmier référent, en ayant connaissance des consommations habituelles du service et des stocks disponibles.

- **Définir et respecter les indications**

Midazolam : sédation du patient ventilé

Propofol : sédation procédurale uniquement. La sédation continue par propofol en réanimation est contre-indiquée chez les enfants de moins de 16 ans.

Curares :

- Patient intubé ventilé présentant des circonstances particulières (ex : SDRA, HTIC, HTAP)
- Intubation en réanimation. Privilégier le chlorure de suxamethonium (Célocurine) en l'absence de contre-indication (CI). En cas de CI l'alternative pour l'intubation est le

Rocuronium. A noter que si les conditions d'intubation sont améliorées par la curarisation, et que celle-ci reste recommandée, l'intubation sans curare est possible dans des circonstances cliniques stables sous couvert d'une anesthésie et d'une analgésie profondes (2,3).

- **Développer les mesures non médicamenteuses et optimiser le réglage de la ventilation mécanique**

- Mesures environnementales : réduction du bruit, alternance jour/nuit, présence parentale...
- Synchronisation optimale du ventilateur au patient grâce à une sédation permettant une ventilation spontanée et des modes de ventilation adaptés (VS-AI, BiPAP, NAVA®, ASV®, Intellivent®...)

- **Optimiser l'analgésie**

Sufentanil, fentanyl ou morphine sont en première ligne mais l'analgésie multimodale doit être la règle dès que possible (association possible : paracétamol, AINS, Nefopam, ALR).(4,5)

- **Questionner de façon pluriquotidienne la justification des traitements en cours**

- **Monitoring de la sédation et de la curarisation**

- Sédation : score COMFORT B (entre 11 et 22), BIS si enfant curarisé (peu fiable avant deux ans et perturbé notamment par l'utilisation de kétamine)
- Curarisation : TOF (1 à 2 réponses, à évaluer 2 fois / 24h) (Figure 1)
- Douleur : EVA si possible (âge adapté, absence de sédation). Scores d'hétéroévaluation. (Des outils d'évaluation de la balance nociception / antinociception, comme la pupillométrie, l'ANI ou l'algesimètre par conductance cutanée pourraient être intéressants et méritent certainement d'être évalués pour guider l'administration des antalgiques).
- Scores de sevrage : WAT-1 ou SOS-PD (couplé à un score de delirium) (Annexe 2)

- **Adaptation des posologies**

Évaluation pluriquotidienne des objectifs d'analgésie-sédation. L'adaptation de la posologie à la dose minimale efficace selon un protocole est souhaitable pour éviter la sur-sédation. S'il n'y a pas de protocole écrit dans le service, les objectifs doivent être clairement explicités (Comfort B). (4,6)

- **Éviter le gaspillage**

- Pas de changement systématique des seringues et des tubulures.

- Prendre en considération la stabilité de la solution et le risque infectieux pour permettre la prolongation des perfusions continues sans dépasser 24h.
- Ne pas jeter prématurément les seringues qui pourraient être réutilisées en cas de reprise du traitement peu de temps après l'arrêt de la sédation (conserver au maximum 24h après la fabrication à l'exception du propofol (12h), et du clonazépam (6h) (Tableau 1).
- **Favoriser l'utilisation de l'entièreté des ampoules/flacons :**
 - Utiliser les présentations les plus adaptées à la préparation de la concentration attendue et ne pas préparer plus de 24h de traitement à la fois.
 - Adapter les volumes des préparations au temps de perfusion souhaité en fonction de la stabilité de la préparation et de la durée prévue de la perfusion.
 - Regrouper en même temps la préparation des seringues pour plusieurs patients afin de minimiser les pertes de principe actif dans les ampoules/flacons.
 - Les stabilités des médicaments dilués sont disponibles dans le tableau 1.
 - En cas de tension majeure, une préparation centralisée à la pharmacie à usage intérieur dans un environnement stérile peut être envisagée afin de conserver les reliquats pour une réutilisation différée dans la limite des données de stabilité.
- **Mesures de sécurité renforcées car risque d'erreur majoré :**
 - Double vérification de la préparation
 - Etiquetage comprenant date et heure des préparations et identité du manipulateur, nom du médicament (DCI+/-spécialité), concentration, date et heure de limite d'utilisation. L'identification du vérificateur doit aussi être tracée.
 - Sécuriser le stockage et l'affichage en cas de présentations inhabituelles : étiquetage des ampoules en langue étrangère, concentrations des molécules différentes de celles utilisées habituellement.
 - Favoriser la centralisation de la préparation des seringues.
 - Favoriser les protocoles à concentration fixe afin de minimiser les pertes et de sécuriser la préparation
- **Sevrage des molécules IV le plus rapidement possible**
 - La poursuite de la ventilation mécanique et donc de la sédation doit être questionnée pluri-quotidiennement.
 - Utilisations de benzodiazépines per-os (Diazépam – Clonazépam).
 - Morphiniques per-os
 - Utilisation de la méthadone durant le sevrage des opioïdes

3. Propositions pour la sédation continue (Tableau 1)

- **Association d'autres molécules ou remplacement**

- Association d'hypnotiques dès la mise en place de la sédation
 - Kétamine en IVC à faible dose en co-analgésie (20-500 µg/kg/h). Intéressant dans des situations post-opératoires avec douleur importante mais peu prolongée (< 48-72h). Peut être associée au midazolam à des doses supérieures à visée de sédation (1 à 2 mg/kg/h). Risque d'hallucinations au-dessus de 0.5 mg/kg/h
 - Dexmédétomidine en IVC (0,3 à 1,4 µg/kg/h). Sédation légère mais co-analgésie généralement satisfaisante. Peu d'effets indésirables aux posologies proposées et si on prend la précaution de n'administrer aucun bolus (voie dédiée sans bolus d'autre drogue). Une dose de charge de 0,5 à 1 µg/kg peut être administrée en 10 minutes. Pas d'AMM en France mais son utilisation en pédiatrie est largement rapportée dans la littérature.(7,8)
 - Clonidine. Souvent utilisée dans un but d'épargne morphinique ou dans le sevrage en perfusion continue (0,2 à 1 µg/kg/h), mais peut aussi s'utiliser en administration IV intermittente pour éviter son accumulation, ou en PO.
- Autres benzodiazépines : Lorazépam PO (la voie IV est sous ATU nominative). Diazépam PO ou IV. Clonazépam PO ou IV.
- Agents anesthésiques halogénés (sévoflurane) mais nécessité d'équipements et de consommables (Système type ANACONDA, MIRUS) et de filtres à charbon sur le respirateur. Son utilisation impose le monitoring de la fraction expirée (avec une cible de 1 à 2%). Il est préférable de débiter avec une personne de l'équipe expérimentée.
- Lévomépromazine PO ou IV : 0,2 à 2 mg/kg/j en 4 prises / jour. Molécule contre-indiquée avant un an. L'AMM est réservée aux enfants de plus de 3 ans. La forme parentérale existe mais est réservée à l'adulte. Deux équipes ont rapporté leur expérience dans la littérature.(9,10)
- Chlorpromazine (Largactil) (1 à 5 mg/kg/j en 4 prises orales par jour) peut être utilisée en relai de la sédation pour limiter la survenue des syndromes de sevrages. Molécule contre-indiquée chez les enfants de moins d'un an. Pas d'AMM avant 3 ans. Utilisée par certaines équipes, son utilisation n'a pas été rapportée dans la littérature. Allongement du QTc et Risque d'hépatotoxicité
- Gamma-OH 100 mg/kg pour induire une anesthésie. Durée d'action prolongée. Réinjection demi-dose toute les 2 à 4h, ou utilisation en perfusion continue. Surveillance : risque d'hyponatrémie, hypokaliémie, allongement du QTc.
- Phénobarbital et Thiopental. Très efficaces mais à réserver en dernière intention en raison de leur durée d'action et de leurs effets indésirables (hémodynamiques).
- Pas de solution pour remplacer les curares. On peut néanmoins privilégier les injections discontinues avec évaluation clinique régulière (synchronisation patient-

ventilateur). L'administration conjointe d'agents halogénés (sévoflurane) potentialise l'effet des curares et pourrait ainsi permettre une épargne. (11)

4. Propositions pour l'analgésie-sédation procédurale

- Solutions non médicamenteuses

Les solutions proposées ici dépendent des habitudes et des équipements disponibles dans les services ainsi que de l'état clinique du patient.

- Regroupement des soins
- Soins effectués en présence des parents
- Hypnose
- Distraction simple ou avec outils vidéo, Snoezelen

- Solutions médicamenteuses

La solution choisie doit être adaptée à l'état clinique du patient ainsi qu'à la durée et l'intensité attendue de la douleur provoquée par le geste. Il est également possible de combiner ces solutions.

- Sucrose et succion non nutritive (avant l'âge de 3 mois)
- Mélange équimolaire de protoxyde d'azote (MEOPA) sur le circuit de ventilation invasive.(12) En cas d'administration quotidienne pendant plus d'une semaine, prévoir un supplément régulier de vitamine B12 et de folates (risque de toxicité hématologique et nerveuse)
- Kétamine
- Dexmédétomidine. Une injection de 0,5 à 1 µg/kg sur une durée d'au moins 10 min procure une analgésie sédation d'environ 30 minutes avec une tolérance satisfaisante.(13–15)

L'administration intra nasale de dexmédétomidine, de kétamine ou de midazolam est également possible néanmoins pour les enfants les plus grands, elle nécessite des doses importantes qui ne sont pas recommandables en période de pénurie.

5. Cas particulier de la sédation en fin de vie

- En association avec un morphinique préférer le diazépam (IV) et le clonazépam (IV, SC) au midazolam qui permettent une sédation proportionnée. (16)
- Anxiolyse et co-sédation possible avec dexmédétomidine ou clonidine

- La sédation profonde et continue lorsqu'elle est indiquée peut être obtenue si nécessaire avec le thiopental

Tableau 1 : récapitulatif des traitements utilisables dans la sédation du patient de réanimation

Médicaments injectables	Posologies usuelles	Dilutions suggérées [¥]	Stabilité physico-chimique [£]	Particularités d'administration	Alternatives (<i>per os</i> ou autres)
ANALGESIE					
Alfentanil (Rapifen ^{MD}) 500 µg/mL (amp. 2, 10mL)	10-25 µg/kg/h	NaCl 0,9% ou G5% 5 kg: 50 µg/ml 5mL=2500 µg + 45 mL diluant 5-10 kg: 100 µg/ml 10mL=5000 µg + 40 mL diluant >10 kg: 250 µg/ml 20mL=10 000 µg + 20 mL diluant	24h température ambiante	Valve anti-retour si perfusion en Y	Analgésie Loco-Régionale Fentanyl transdermique (effectuer transition selon protocole local) Morphine (dose PO = dose IV x 3 à répartir en 6 fois/j)
Fentanyl 50 µg/mL (amp. 2, 10mL)	1-5 µg/kg/h	NaCl 0,9% ou G5% <10 kg: 10 µg/mL 4mL=200µg + 16mL diluant 10mL=500µg + 40mL diluant ≥10 kg: 50 µg/mL Pur	7 jrs température ambiante	Valve anti-retour si perfusion en Y	Méthadone (dose PO = dose IV quotidienne de morphine à répartir en 2 à 4 fois/j, effectuer transition selon protocole local)
Kétamine (Ketalar ^{MD}) 10 mg/mL (amp. 5mL) 50 mg/mL (amp. 5, 10mL)	0,1-0,2 mg/kg/h (co-analgésie)	NaCl 0,9% ou G5% 1 mg/mL 5mL=50mg + 45mL diluant	7 jrs température ambiante	Co-analgésique et diminue le développement de la tolérance aux opioïdes	Tramadol (1-2 mg/kg IV ou PO toutes les 6h si besoin) effet variable (pharmacogénétique) et accumulation de métabolite actif
Morphine chlorhydrate 0,1 mg/mL (amp. 5mL) 1 mg/mL (amp.1, 10mL et fl. 50mL) 10 mg/mL (amp 1, 5, 10mL)	20-120 µg/kg/h 50-100 µg/kg toutes les 4h si besoin	NaCl 0,9% ou G5% <10 kg: 0,1 mg/mL Pur 5mL=5mg + 45mL diluant ≥10 kg: 1 mg/mL Pur 5mL=50mg + 45mL diluant	7 jrs température ambiante	Multiples présentations, adapter la préparation aux formats disponibles localement. Valve anti-retour si perfusion en Y PCA ou NCA à favoriser si matériel disponible	Paracétamol
Nalbuphine 10 mg/mL (amp. 2mL)	1,2 mg/kg/jr 0,2-0,3 mg/kg toutes les 4-6h si besoin	NaCl 0,9% ou G5% 1 mg/mL 4mL=40mg + 36mL diluant	1 an entre 2 et 8°C	Max. 20 mg/injection Effet plafond au-delà de 1,8-2 mg/kg/jour	AINS Gabapentine

Médicaments injectables	Posologies usuelles	Dilutions suggérées [¥]	Stabilité physico-chimique [£]	Particularités d'administration	Alternatives (<i>per os</i> ou autres)
Oxycodone Oxynorm ^{MD} 1 mg/mL (amp. 10mL) 10 mg/ml (amp. 1, 2, 20mL) 50mg/ml (amp. 1ml)	0,125 mg/kg/jr	NaCl 0,9% ou G5% 1 mg/mL Pur 4mL=40mg + 36mL diluant	7 jrs température ambiante	En PCA IV: 1mg d'oxycodone = 1 mg de morphine	(douleurs neurologiques, dose initiale: 15mg/kg/j à répartir en 3 fois/j, titrer jusqu'à 35-40mg/kg/j)
Remifentanil (Ultiva ^{MD}) 1mg, 2mg, 5mg / fl. à reconstituer	0,05-0,3 µg/kg/min	NaCl 0,9% ou G5% <10 kg: 50 µg/mL 1mL=1mg + 19mL diluant 2mL=2mg + 38mL diluant ≥10 kg: 100 µg/mL 5mL=5mg + 45mL diluant	24h température ambiante	Jamais de bolus. Voie dédiée. Valve anti-retour si perfusion en Y Risque d'hyperalgésie à l'arrêt	Clonidine (2-4 µg/kg PO toutes les 6h OU dose PO = dose quotidienne IV de dexdetomidine/clonidine à répartir en 3 à 4 fois/j)
Sufentanil (Sufenta ^{MD}) 5 µg/mL (amp. 2mL) 50 µg/mL (amp. 1, 5mL)	0,1-0,5 µg/kg/h	NaCl 0,9% ou G5% <10 kg: 1 µg/mL 4mL=20µg + 16mL diluant 1mL=50µg + 49mL diluant ≥10 kg: 5 µg/mL Pur 5mL=250µg + 45mL diluant	3 jrs température ambiante	Valve anti-retour si perfusion en Y	Nefopam (à partir de 15 ans, forme IV donnée sur sucre, efficacité controversée, anti-cholinergique) IV : 0.3 mg/kg/6h (hors AMM)
SEDATION					
Chlorpromazine (Largactil ^{MD}) 5 mg/mL (amp. 5mL)	2-4 mg/kg/jr à répartir en 3 à 4 fois/j	NaCl 0,9% ou G5%	N/A	Pas d'AMM en pédiatrie, injection IV lente sous surveillance continue. Allongement QTc, Hépatotoxicité	Agents halogénés Protoxyde d'azote
Clonazepam (Rivotril ^{MD}) 1 mg/mL (amp. 1mL)	0,1-0,4 mg/kg/jr (posologie état de mal épileptique) 0,01-0,025 mg/kg toutes les 6-8h si besoin	NaCl 0,9% ou G5% 0,01 mg/mL 0,5mL=0,5mg + 49,5mL diluant	6h température ambiante en contact avec PVC	Changer seringue et tubulure toutes les 6h en IV continu Utilisable en sédation de fin de vie	Diazépam (Valium ^{MD}) (dose PO ou IV = dose IV totale/24h de midazolam ÷ 3 à répartir en 4 fois/j, effectuer transition selon protocole local) (Switch midaz IVC vers diaz PO: 1 mg de midazolam IV = 0,3mg de diazépam PO/IV) (Valium ^{MD})
Clonidine (Catapressan ^{MD}) 150 µg/mL (amp. 1mL)	1-4 µg/kg toutes les 6h 0.25-1 µg/kg/h	NaCl 0,9% 5 µg/mL 1mL=150 µg + 29mL diluant	Pas de donnée	S'accumule en perfusion continue, favoriser prises intermittentes Ne pas cesser abruptement	

Médicaments injectables	Posologies usuelles	Dilutions suggérées [¥]	Stabilité physico-chimique [£]	Particularités d'administration	Alternatives (<i>per os</i> ou autres)
Dexmédétomidine (Dexdor ^{MD}) 100 µg/mL (amp. 2mL et fl. 5, 10mL)	0,3-1 µg/kg/h	NaCl 0,9% ou G5% <10 kg: 4 µg/mL 2mL=200µg + 48mL diluant ≥10 kg: 8 µg/mL 4mL=400µg + 46mL diluant	48h température ambiante	Ne pas cesser abruptement Eviter bolus (risque d'hyperTA), surveiller FC (brady, bloc), TA (hypoTA)	1mg équivaut à 0.7 mg de Midazolam) soit 1 mg PO pour 0.3mg de Midazolam IV) Lorazepam (Temesta ^{MD}) (dose PO = dose IV totale/24h de midazolam ÷ 6 à répartir en 4 à 6 fois/j, effectuer transition selon protocole local) (Switch midaz IVC vers loraz PO: 1 mg de midazolam IV = 0,15-0,3mg de lorazepam PO) (Temesta ^{MD} 1mg équivaut à 7 mg de Midazolam) soit 1 mg PO pour 3mg de Midazolam IV à répartir en 4 /j (17)
Diazepam (Valium ^{MD}) 5 mg/mL (amp. 2mL)	0,1 mg/kg toutes les 6-8h si besoin		N/A	IV continu et sous-cutané non-recommandés. Utilisable en sédation de fin de vie	
Gamma-OH ou Oxybate sodique 200 mg/mL (amp. 10mL)	Induction: 100 mg/kg IVL Continu: 20-50 mg/kg/h	Pas de donnée, dilution possible en pédiatrie G5% ou EPPI 50 mg/mL 10mL=2000mg + 30mL diluant	Pas de donnée	Contient 1,8 mmol/mL Na ⁺ = risque d'hyperNa ⁺ . Risque hypoK ⁺ , Allongement du QTc, convulsions à l'éveil	
Kétamine (Ketalar ^{MD}) 10 mg/mL (amp. 5mL) 50 mg/mL (amp. 5, 10mL)	0,5-2 mg/kg/h (posologie anesthésie-sédation)	NaCl 0,9% ou G5% 10 mg/mL Pur 10mL=500mg + 40mL diluant 5mL=250mg + 20mL diluant	7 jrs température ambiante	Ne jamais utiliser seule	
Lévomépromazine (Nozinan ^{MD}) 25 mg/mL (amp. 1mL)	0,2-2 mg/kg/jr à répartir en 3 à 4 fois/j	NaCl 0,9% ou G5%	N/A	Utilisation IV hors AMM, injecter lentement sur 20-30min, sous scope pour surveillance QTc (cf SFAR).	Clonazepam (Rivotril ^{MD}) (Rivotril ^{MD} PO 1mg équivaut à midazolam PO 15-20 mg ou midazolam IV 7,5mg)
Midazolam (Hypnovel ^{MD}) 1 mg/mL (amp. 5mL) 5 mg/mL (amp. 1, 3, 10mL et fl. 10mL)	20-120 µg/kg/h	NaCl 0,9% ou G5% <10 kg: 0,1 mg/mL 5mL=5mg + 45mL diluant 1mL=5mg + 49mL diluant ≥10 kg: 1 mg/mL Pur 4mL=20mg + 16mL diluant 10mL=50mg + 40mL diluant	10 jrs température ambiante	Accumulation avec le temps et effet plafond, éviter escalade des posologies, ajouter co-sédation. Réserver pour sédation continue en réanimation.	Midazolam (dose PO = dose IV X 2) Clonidine (Catapressan ^{MD}) (dose PO = dose IV quotidienne à répartir en 4 fois/j)
Propofol (Diprivan ^{MD}) 10 ou 20 mg/mL	1-4 mg/kg/h	Ne pas diluer	N/A, changer la perfusion toutes les 12h	Contre-indiqué en sédation continue en réanimation si <16 ans (risque de PRIS)	Lévomépromazine (Nozinan ^{MD})

Médicaments injectables	Posologies usuelles	Dilutions suggérées [¥]	Stabilité physico-chimique [£]	Particularités d'administration	Alternatives (<i>per os</i> ou autres)
Thiopental (Pentothal ^{MD}) 500mg, 1000mg fl. à reconstituer	Induction: 3-10 mg/kg IVL Continu: 1-5 mg/kg/h	NaCl 0,9% 10 mg/mL 10mL=500mg + 40mL SP	24h température ambiante	Voie centrale, hypoTA ++ , inotrope négatif, accumulation, immunosuppression, laryngospasme. Risque de précipitation dans les tubulures en association avec d'autres molécules	(1 goutte = 1 mg) Cyamémazine (Tercian ^{MD}) (1-4mg/kg/j PO ou IV à répartir en 3 fois/j) Clorzébate (Tranxène ^{MD}) peu utilisé en pédiatrie Halopéridol (Haldol ^{MD}) 1 goutte = 0,1 mg (0,05-0,15 mg/kg/jr PO ou IV à répartir en 2-4 fois/j)
PARALYSIE					
Atracurium (Tracrium ^{MD}) 10 mg/mL (amp. 2.5, 5mL et fl. 25mL)	Bolus: 0,3-0,6 mg/kg Entretien: 0,3-0,6 mg/kg/h	NaCl 0,9% ou G5% <10 kg: 1 mg/mL 2,5mL=25mg + 22,5mL diluant 5mL=50mg + 45mL diluant ≥10 kg: 5 mg/mL 25mL=250mg + 25mL diluant	24h température ambiante	Réserver les fl. 25mL aux pts adultes Viser dose minimale efficace selon TOF Favoriser prises intermittentes	N/A
Cisatracurium (Nimbex ^{MD}) 2 mg/mL (amp. ou fl. 2.5, 5, 10mL) 5 mg/mL (fl. 30mL)	Bolus: 0,15 mg/kg Entretien: 0,1-0,4 mg/kg/h	NaCl 0,9% ou G5% 2 mg/mL Pur	30 jrs température ambiante	Réserver les fl. 30mL en 5mg/mL aux patients adultes Viser dose minimale efficace selon TOF Favoriser prises intermittentes	

Médicaments injectables	Posologies usuelles	Dilutions suggérées [¥]	Stabilité physico-chimique [£]	Particularités d'administration	Alternatives (per os ou autres)
Mivacurium 2 mg/mL (amp. 5, 10mL)	Bolus: 0,1-0,2 mg/kg Entretien: <2 ans: 0,7 mg/kg/h 2-12 ans: 0,8 mg/kg/h	NaCl 0,9% ou G5% 0,5 mg/mL 10mL=20mg + 30mL diluant 2 mg/mL Pur	48h température ambiante	Peu utilisé en entretien. Viser dose minimale efficace selon TOF Favoriser prises intermittentes. Métabolisé par pseudochoлин-estérases plasmatiques dont l'activité peut être diminuée si : phénotype atypique, insuffisance hépatique ou rénale, femme enceinte, certains brûlés.	
Rocuronium (Esmeron ^{MD}) 10 mg/mL (fl. 5mL)	Bolus : 0,6 à 1,2mg/kg Entretien :0,3-0,6 mg/kg/h	NaCl 0,9% ou G5% <10 kg: 1 mg/mL 5mL=50mg + 45mL diluant ≥10 kg: 5 mg/mL 15mL=150mg + 15mL diluant 25mL=250mg + 25mL diluant	24h température ambiante	Viser dose minimale efficace selon TOF Favoriser prises intermittentes Incompatible en Y avec propofol	
Suxamethonium (Célocurine ^{MD}) 50 mg/mL (amp. 2mL)	<2 ans: 2mg/kg ≥2 ans: 1mg/kg	NaCl 0,9% ou G5% <5 kg: 1 mg/mL 0,2mL=10mg + 9,8mL diluant De 5 à 50kg: 10 mg/mL 2mL=100mg + 8mL diluant	Pas de donnée	Injection unique pour intubation en séquence rapide	

Les lignes grisées correspondent aux molécules dites critiques, faisant l'objet du Message d'Alerte Sanitaire Rapide d'avril 2020

La stabilité microbiologique est de 24 pour toutes les préparations EXCEPTE pour : Propofol (12h) et Clonazépam (6h)

¥ Eviter les dilutions lorsque possible. Utiliser le plus petit format de spécialité disponible et préparer le plus petit volume possible afin d'éviter toute perte.

*Stabilité microbiologique lorsque préparation décentralisée en service de soin avec respect des techniques d'asepsie usuelles hors salle blanche/environnement stérile.

£ Stabilité après dilution, en seringue prête à administrer avec capuchon, sans tubulure. Données de stabilité extrapolées de:

<https://www.interactivehandbook.com/> et <https://www.stabilis.org/> et des monographies des produits.

Les formats de ces médicaments sont dits unidose. Une fois l'ampoule ouverte ou le flacon percuté, le médicament doit être utilisé immédiatement.

Figure 1 : Monitoring de la curarisation chez le nourrisson



Références

1. Nolent P, Laudenbach V. Sédation et analgésie en réanimation – Aspects pédiatriques. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 1 juill 2008;27(7):623-32.
2. Constant I, Louvet N, Guye ML, Sabourdin N. [General anaesthesia in children: a French survey of practices]. *Ann Fr Anesth Reanim*. sept 2012;31(9):709-23.
3. Garcia-Marcinkiewicz AG, Adams HD, Gurnaney H, Patel V, Jagannathan N, Burjek N, et al. A Retrospective Analysis of Neuromuscular Blocking Drug Use and Ventilation Technique on Complications in the Pediatric Difficult Intubation Registry Using Propensity Score Matching. *Anesth Analg*. 18 sept 2019;
4. Rosenberg L, Traube C. Sedation strategies in children with pediatric acute respiratory distress syndrome (PARDS). *Ann Transl Med*. oct 2019;7(19):509.
5. Les antalgiques sans AMM en pédiatrie – *Pediadol* [Internet]. [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <https://pediadol.org/les-antalgiques-sans-amm-en-pediatrie/>
6. Harris J, Ramelet A-S, van Dijk M, Pokorna P, Wielenga J, Tume L, et al. Clinical recommendations for pain, sedation, withdrawal and delirium assessment in critically ill infants and children: an ESPNIC position statement for healthcare professionals. *Intensive Care Med*. juin 2016;42(6):972-86.
7. Sperotto F, Mondardini MC, Dell'Oste C, Vitale F, Ferrario S, Lapi M, et al. Efficacy and Safety of Dexmedetomidine for Prolonged Sedation in the PICU: A Prospective Multicenter Study (PROSDEX). *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 12 mars 2020;
8. Sperotto F, Mondardini MC, Vitale F, Daverio M, Campagnano E, Ferrero F, et al. Prolonged sedation in critically ill children: is dexmedetomidine a safe option for younger age? An off-label experience. *Minerva Anesthesiol*. 2019;85(2):164-72.
9. Becerra V, Buamscha D, Ponce C, Cambaceres C, Noman A, Galván ME, et al. [Levomepromazine as adjuvant sedation in a pediatric intensive care unit]. *Vertex B Aires Argent*. nov 2017;28(136):411-5.
10. Snoek A, James P, Arenas-López S, Durward A. Levomepromazine for difficult sedation in pediatric intensive care. *J Pediatr Intensive Care*. juin 2014;3(2):53-7.
11. Wulf H, Kahl M, Ledowski T. Augmentation of the neuromuscular blocking effects of cisatracurium during desflurane, sevoflurane, isoflurane or total i.v. anaesthesia. *Br J Anaesth*. mars 1998;80(3):308-12.
12. Rubinsztajn DR, Gabsi DA, Perrin S, Salaum M. Actes et soins douloureux sous MEOPA chez l'enfant en ventilation artificielle. :2.

13. Sulton C, McCracken C, Simon HK, Hebbar K, Reynolds J, Cravero J, et al. Pediatric Procedural Sedation Using Dexmedetomidine: A Report From the Pediatric Sedation Research Consortium. *Hosp Pediatr*. 2016;6(9):536-44.
14. Ter Bruggen FFJA, Eralp I, Jansen CK, Stronks DL, Huygen FJPM. Efficacy of Dexmedetomidine as a Sole Sedative Agent in Small Diagnostic and Therapeutic Procedures: A Systematic Review. *Pain Pract Off J World Inst Pain*. 2017;17(6):829-40.
15. Berkenbosch JW, Wankum PC, Tobias JD. Prospective evaluation of dexmedetomidine for noninvasive procedural sedation in children*. *Pediatr Crit Care Med*. juill 2005;6(4):435-439.
16. Haute Autorité de Santé. Antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédatives chez l'adulte : prise en charge médicamenteuse en situations palliatives jusqu'en fin de vie. Recommandation de bonne pratique. janv 2020;34.
17. Curley MAQ, Wypij D, Watson RS, Grant MJC, Asaro LA, Cheifetz IM, et al. Protocolized sedation vs usual care in pediatric patients mechanically ventilated for acute respiratory failure: a randomized clinical trial. *JAMA*. 27 janv 2015;313(4):379-89.

ANNEXE 1



Préconisations pour l'utilisation parcimonieuse des molécules en tension durant la pandémie COVID-19

Dans le cadre de la crise liée à la pandémie du Covid 19, les réunions régulières avec les correspondants du Ministère des solidarités et de la santé et les représentants des sociétés savantes mettent en exergue une tension certaine qui RISQUE d'aboutir à une pénurie pour les molécules utilisées pour la sédation ainsi que certains antibiotiques comme les macrolides.

Les modèles prenant en compte la consommation moyenne depuis le début de la pandémie, le nombre de patients admis en réanimation, la durée de séjour et les éventuels réapprovisionnements prédisent une pénurie d'ici 7 à 15 jours en fonction des efforts accomplis. La prise en compte par chacun de la nécessité d'une utilisation raisonnée est aujourd'hui un impératif.

Sédation en soins critiques

- Monitorer la sédation par des scores cliniques (ou par le BIS chez les patients curarisés) afin d'éviter les sur-sédations.
- **La priorité doit être donnée à l'analgésie** (sédation basée sur l'analgésie). Le sufentanil et le fentanyl sont les agents morphiniques de première intention. L'utilisation du remifentanyl ou du chlorhydrate de morphine est possible en fonction des habitudes de service. La co-analgésie doit être encouragée. Le néfopam, par exemple, peut être utilisé à une posologie entre 80 et 120 mg/j pour diminuer les posologies d'opioïdes et le risque d'hyperalgésie.
Le recours à la kétamine doit être envisagé et permet l'optimisation des posologies des hypnotiques.
- **Les hypnotiques pivots doivent être le propofol, le midazolam ou les halogénés.**
- Les halogénés (sevoflurane) peuvent être un recours et nécessite des équipements et consommables appropriés (Système type ANACONDA, MIRUS). Lorsqu'ils sont utilisés, ils doivent l'être en respectant les règles d'utilisation et de formation des personnels soignants (système dédié, monitoring de la fraction expirée, filtre à charbon après la valve expiratoire).
 - https://drive.google.com/drive/folders/1_pn-g4CbD4wtE2QLbaWgODwdiYRVmMXM?usp=sharing
 - <https://sites.google.com/view/trainingsesar/training>
- Lorsque le propofol est utilisé, il convient de réduire, autant que faire se peut, les posologies pour limiter les risques de rupture et le PRIS (propofol related infusion syndrome).
- Monitorer quotidiennement les triglycérides et arrêter l'infusion de propofol lorsque l'augmentation par rapport aux taux de base est supérieure à 2 mmol/L et/ou si le lactate > 2 mmol/L et/ou si survient une acidose métabolique inexpliquée.
- Les posologies de midazolam doivent être envisagées à la lumière d'un effet plafond.
- Le midazolam et le propofol peuvent être utilisés en association afin de réduire la posologie des deux molécules.
- Il est proposé **d'associer d'autres hypnotiques par voie IV ou entérale** notamment au moment des épreuves de sevrage de sédation en vue de l'extubation :
 - Benzodiazépines disponibles :
 - IV : diazepam 10mg/2ml (Valium®), clonazepam 1mg/1ml (Rivotril®)
 - Entérale : diazepam 1% sol buv (Valium®) clonazepam gouttes (Rivotril®)

- Neuroleptiques :
 - IV : levomepromazine 25mg/1ml (Nozinan®), loxapine 50mg/2ml (Loxapac®), haloperidol 50mg/1ml (haldol®), cyamémazine (Tercian®) 50mg/5ml, chlopromazine (Largactil®) 25mg/5ml.
 - Entérale : levomepromazine 4% sol buv (Nozinan®), loxapine sol buv 25mg/ml (Loxapac ®), haloperidol sol buv 2mg/ml (Haldol®), Cyamémazine (Tercian®) sol buv 40mg/1ml.

- Clonidine si tolérable sur le plan hémodynamique : 75 à 600 mcg/j
- Gamma-OH (gamma hydroxy butyrate): 2 g en IV toutes les 2 h.
- Kétamine : 0.2 à 0.5 mg/kg/h
- Dexmédétomidine peut être administrée selon un protocole de service si une sédation légère peut être visée.

- L'utilisation des curares en administration discontinue doit être discutée afin d'éviter les curarisations prolongées mais surtout la tension sur les stocks de curares. Lorsque les conditions hémodynamiques le permettent, la co-administration de Magnesium (chlorure ou sulfate) à des posologies de 12 à 24 g/j permet de potentialiser l'effet des curares. Un monitoring de la curarisation (TOF) peut être utilisé en complément de la surveillance clinique pour éviter la surcurarisation. La synchronisation patient-ventilateur doit être l'objectif principal de la curarisation dans cette indication.

- Envisager l'utilisation de modes assistés qui améliorent la tolérance du ventilateur (VS-Ai en première intention, VPC, APRV ...)

Antibiothérapie

- Pour les patients hospitalisés en dehors des structures de soins critiques les formes orales des antibiotiques doivent être favorisées en l'absence de contre-indications.
- La durée d'administration des antibiotiques ne doit pas être poursuivie au-delà de 5 jours pour les pneumonies communautaires sauf situation clinique particulière documentée.
- En l'absence de signes de sévérité ou de facteurs de risque d'infection liées à une Entérobactérie (âge >75 ans, troubles de la déglutition,) l'utilisation de la pristinamycine (Pyostacine®) ou de la lévofloxacine (Tavanic®) peut être proposée dans le cadre des pneumonies aiguës communautaires.
- L'administration de spiramycine (Rovamycine®) injectable est proposée dans le cadre du traitement empirique d'une éventuelle coïnfection associée au Covid19. Celle-ci peut être rapidement éliminée par la recherche de l'antigène urinaire de légionnelle (éventuellement répétée 48 heures après).
- Chez les patients pour qui le recours à la ventilation mécanique est institué dès l'admission en réanimation, une aspiration trachéale pourrait permettre de guider la conduite de l'antibiothérapie.
- La clarithromycine injectable ou l'azithromycine orale sont des alternatives à la spiramycine.
- La prescription des macrolides doit se faire sous couvert d'une surveillance électrocardiographique.

Conversions

Les correspondances peuvent varier d'un patient à l'autre. Il ne s'agit que d'une approche qui reste empirique.

Conversions opioïdes :

<https://opioconvert.fr/> (site français)

- 10 mg de morphine **IV** = 10 mg d'oxycodone **IV** = 100 mg de tramadol **IV**
= 30 mg de morphine **orale**
- 10 mg de morphine **orale** = 50 mg de tramadol **oral**
- 10 mg de morphine **IV** = 100 à 150 µg de fentanyl **IV**
(puissance d'action sufentanil 5 à 10 fois supérieure à celle du fentanyl)

Conversion benzodiazépines :

<https://clincalc.com/Benzodiazepine/default.aspx> (site US)

- **Voie orale :** 10 mg de diazepam = 7 mg de midazolam (5 à 10 mg)
= 15 mg de clonazepate = 0,5 mg de clonazepam = 1 mg de lorazepam
= 10 mg d'oxazepam.
- **Voie IV :** 10 mg de midazolam IV = 25 mg de midazolam oral

ANNEXE 2

Date/heure 1

Date/heure 2

Observateur

Observateur

Etiquette instead of autocollant

Etape 1a Sevrage

	1	2
Fréquence cardiaque /min /min
Fréquence respiratoire /min /min
Fréquence cardiaque de base /min /min
Fréquence resp. de base /min /min

Explication

Noter la fréquence la plus élevée des 4 dernières heures (système de gestion électronique des données du patient) ou lire le moniteur, ou prendre le pouls.
 Noter la fréquence la plus élevée des 4 dernières heures (système de gestion électronique des données du patient) ou lire le moniteur, ou compter les respirations.
 La fréquence de base est la valeur moyenne des 24 dernières heures.
 La fréquence de base est la valeur moyenne des 24 dernières heures.

Etape 1b Délirium*

	1	2
Les parents ne reconnaissent pas le comportement de leur enfant.	<input type="checkbox"/> *	<input type="checkbox"/> *

Cocher si réponse positive

Les parents trouvent le comportement de leur enfant très différent, ou méconnaissable, par rapport à celui auquel ils sont habitués lorsque leur enfant est malade ou hospitalisé. « Ce n'est pas mon enfant ».

Step 2

	Withdrawal		Delirium		
	1	2	1	2	
Tachycardie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			La fréquence cardiaque dépasse d'au moins 15% la fréquence cardiaque de base.
Tachypnée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			La fréquence respiratoire dépasse d'au moins 15% la fréquence respiratoire de base.
Fièvre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			La température corporelle dépasse 38,4°C au moment de la prise ou dans les 4 heures précédentes.
Transpiration	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sans raison apparente.
Agitation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Irritable, nerveux, agité, brutal (essaie d'arracher les cathéters, les intraveineuses, les sondes gastriques, etc.).
Anxiété	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	L'enfant présente des expressions faciales révélant son anxiété (yeux écarquillés, sourcils levés et tendus). Le comportement peut aller de paniqué à introverti.
Tremblements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Tremblements, trépignements involontaires et répétés des mains ou/et des pieds.
Perturbations motrices	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mouvements involontaires des mains et/ou des pieds, petits spasmes musculaires.
Tension musculaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Contraction des poings ou des orteils, et/ou épaules contractées. Ou, position anormale de la tête, des bras ou des jambes à cause de la tension musculaire.
Attention			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Si les soignants ou ses parents ne parviennent pas à capter ou retenir l'attention de l'enfant. L'enfant n'est pas conscient de ce qui l'entoure, vit dans son monde. Apathie.
Actions réfléchies			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Si l'enfant éprouve des difficultés à faire des choses qui ne lui posent normalement aucun problème, par exemple ne prend pas sa tétine ou son doudou.
Absence de contact visuel			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pas ou peu d'échange de regards avec les parents ou les soignants.
Pleurs inconsolables	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Inconsolable (montré par le refus de s'alimenter, de prendre sa tétine, ou aucun intérêt à jouer). Considérer les enfants intubés-ventilés qui pleurent silencieusement comme entrant dans la catégorie des enfants inconsolables.
Grimaces	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sourcils contractés ou froncés, pli nasolabial bien visible.
Insomnie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	L'enfant ne dort pas plus d'une heure à la fois, ou fait des micro-siestes.
Hallucinations	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> *	L'enfant semble voir, entendre ou ressentir des choses qui ne sont pas présentes.
Désorientation			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Seulement chez les enfants de plus de 5 ans. L'enfant ne sait pas si c'est le matin, l'après-midi ou la nuit. N'est pas conscient de l'endroit où il est, ne reconnaît pas sa famille ou ses amis.
Parole			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Si la parole est incompréhensible, peu claire ou si l'enfant ne peut pas raconter une histoire de manière cohérente (selon l'âge).
Survenue aiguë de symptômes			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Modification sensible des symptômes par rapport à avant l'hospitalisation.
Fluctuations			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Les symptômes varient fortement au cours des 24 heures précédentes.
Vomissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			Au moins une fois au cours des 4 heures précédentes.
Diarrhée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			Au moins une fois au cours des 4 heures précédentes.

Score total

SOS score

PD score*

Score de sevrage (maximum 15). Compter les cases cochées.

Score de délirium (maximum 16/17). Compter les cases cochées.

* Consulter un pédopsychiatre si l'étape 1b est positive ET/OU le score de l'étape 2 est ≥ 4 ou si le symptôme avec * est positif.

Veuillez retourner pour plus d'instructions

Instructions

Instructions pour le syndrome de sevrage (SOS):

Groupe cible:

Enfants jusqu'à 16 ans qui ont reçu des benzodiazépines et/ou des opiacés pendant plus de 4 jours, commencer l'observation à partir du 5ème jour.

Critères d'exclusion:

- Curares en cours;
- Epilepsie traitée par Midazolam;
- Comportement sévèrement perturbé à cause d'une maladie neurologique.

Pour évaluer le sevrage chez les enfants dont la mère est toxicomane dépendante, nous recommandons le Neonatal Abstinence Score (NAS) de L.P. Finnegan (1975)

Procédure:

- Observer l'enfant:
 - Une fois par équipe;
 - Si suspicion de syndrome de sevrage;
 - 2 heures après une intervention pour traitement des symptômes de sevrage.
- Remplir soigneusement le formulaire après observation.
- Noter pour chaque élément le moment le plus extrême, ou le pire, des 4 dernières heures.
- Vérifier les explications si un élément n'est pas suffisamment clair.

Etape 1a. Déterminer les valeurs de base pour la fréquence cardiaque et la fréquence respiratoire:

La valeur de base est la valeur moyenne des 24 dernières heures. Selon le système de gestion des données du patient, elle peut être générée automatiquement. Sinon, il faut la faire manuellement. Par exemple : si la valeur de base de la fréquence cardiaque est 100, entrer « La fréquence cardiaque dépasse d'au moins 15% la fréquence cardiaque de base » comme suit : $100 \times 1,15 = 115$. La fréquence la plus élevée au cours des 4 dernières heures est 124. C'est supérieur à 115, donc cocher « oui » pour tachycardie (étape 2).

Instructions Délirium (PD):

Groupe cible:

Les enfants jusqu'à l'âge de 16 ans et admis pour 48 heures ou plus risquent d'être sujet au délirium pédiatrique. La grille du SOS-PD peut être utilisée pour détecter précocement le délirium. Commencer les observations après 48 heures.

Critères d'exclusion:

- Curares en cours;
- Etat comateux ou sédation profonde, et qui ne répond pas aux stimuli. Si possible, réduire les sédatifs et réévaluer au bout de 4 heures ou avec l'équipe suivante.

Procédure:

- Observer l'enfant
 - Une fois par équipe
 - Si suspicion de délirium
 - 2 à 4 heures après une intervention pour le traitement du délirium.
- Remplir soigneusement le formulaire après observation.
- Noter pour chaque élément le moment le plus extrême, ou le pire, des 4 dernières heures.
- Vérifier l'explication si un élément n'est pas clair.

Pour toute clarification et question, veuillez envoyer un courriel à w.ista@erasmusmc.nl