



Quelles alternatives en cas d'échec du midazolam lors des sédations palliatives ?

Dr Sardin Bertrand

Service d'accompagnement et de soins palliatifs

Hôpital Dupuytren – CHU Limoges

bertrand.sardin@chu-limoges.fr



Journée d'actualités médicales 2017

<http://sfap.org/rubrique/les-recommandations-sur-la-sedation>

Med Pal avril 2010

LES RECOMMANDATIONS SUR LA SÉDATION

2017

- Outil de typologie des pratiques sédatives à visée palliative en fin de vie « SEDAPALL » permettra l'évaluation et la description de nos pratiques.
- 3 "fiches repères" concernant plus spécifiquement la sédation profonde et continue jusqu'au décès:
 - Evaluation du caractère réfractaire de la souffrance
 - Evaluation du pronostic vital engagé à court terme
 - Mise en œuvre médicamenteuse de la sédation

Toutes les informations sur les travaux de ce groupe de travail en cliquant ici.

Recommandations pour la sédation en phase terminale

- Guide d'aide à la décision dans la mise en oeuvre d'une sédation pour détresse en phase terminale - **Groupe de travail SFAP - Mai 2014**

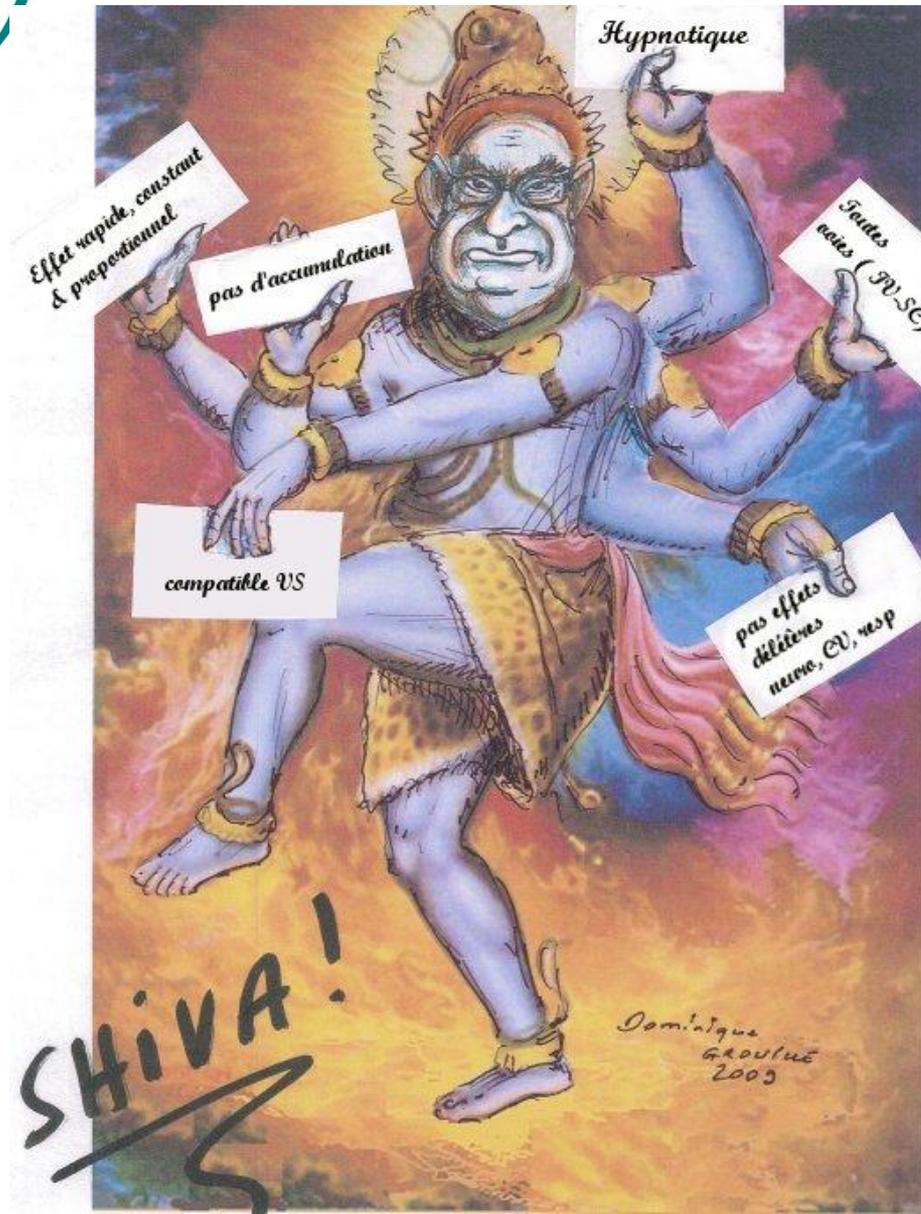
Aider à la prise de décision pour améliorer les pratiques

Pour consulter le Guide d'aide à la décision dans la mise en oeuvre d'une sédation pour détresse en phase terminale

- Echelle de vigilance-agitation de Richmond et son guide passation
- Sédation pour détresse en phase terminale et dans des situations spécifiques et complexes : recommandations chez l'adulte et spécificités au domicile et en gériatrie

Juin 2009 recommandations validées par la HAS : Sédation pour détresse en phase terminale et dans des situations spécifiques et complexes : recommandations dans les situations spécifiques et complexes

- Sédation pour détresse en phase terminale et dans des situations spécifiques et complexes : recommandations dans les situations spécifiques et complexes
- Commentaires du Comité Scientifique de la SFAP à propos des recommandations sur la sédation
- Modalités pratiques d'une sédation en phase terminale ou en fin de vie en pédiatrie prise de décision, mise en œuvre et surveillance
Consensus formalisé d'expert : Marcel-Louis Viillard, Agnès Suc, Alain De Broca, Pierre Bétrémieux, Philippe Hubert, Sophie Parat, Jean-Louis Chabernaud, Pierre Canouï, Nicole Porée, Chantal Wood, Wahiba Mazouz, Véronique Blanchet, Régis Aubry. Copyright : Elsevier Masson.
- Indication d'une sédation en phase terminale ou en fin de vie chez l'enfant : propositions à partir d'une synthèse de la littérature
Consensus formalisé d'expert : Marcel-Louis Viillard, Agnès Suc, Alain De Broca, Pierre Bétrémieux, Philippe Hubert, Sophie Parat, Jean-Louis Chabernaud, Pierre Canouï, Nicole Porée, Chantal Wood, Wahiba Mazouz, Véronique Blanchet, Régis Aubry. Copyright : Elsevier Masson.



Cahier des charges de
l'agent de sédation idéal

Les échecs du midazolam

- Échec du midazolam 13-17%
- Constat plus que diagnostic
 - Valeurs seuils très variables
 - Nombreux facteurs favorisants
 - Souvent pas d'évaluation objective





Journée d'actualités médicales 2017

RASS

Score	Terme	Description
+4	Combatif	Combatif, violent, danger immédiat pour l'entourage
+3	Très agité	Arrache les tubes ou cathéters ; agressif
+2	Agité	Mouvements incontrôlés fréquents, lutte contre le respirateur
+1	«Remuant»	Anxieux, sans mouvement agressif ou vigoureux
0	Alerte et calme	
-1	Somnolent	Pas pleinement alerte, mais phases de réveils soutenues (ouverture des yeux et contact visuel) à l'appel (> 10 secondes)
-2	Sédation légère	Réveil bref avec ouvertures des yeux à l'appel < 10 sec
-3	Sédation modérée	Mouvement ou ouvertures des yeux à l'appel (pas de contact visuel)
-4	Sédation profonde	Pas de réponse à l'appel, mais mouvement ou ouverture des yeux lors d'une stimulation
-5	Non réveillable	Pas de réponse à l'appel ou à la stimulation physique

RUDKIN

- **1** : Patient complètement éveillé et orienté
- **2** : Patient somnolent
- **3** : Patient avec les yeux fermés mais répondant à l'appel
- **4** : Patient avec les yeux fermés mais répondant à une stimulation tactile légère (traction sur le lobe de l'oreille)
- **5** : Patient avec les yeux fermés et ne répondant pas à une stimulation tactile légère

RAMSAY

- 1** : Malade anxieux, agité
- 2** : Malade coopérant, orienté et calme
- 3** : Malade répondant aux ordres
- 4** : Malade endormi mais avec une réponse nette à la stimulation de la glabelle ou à un bruit intense
- 5** : Malade endormi répondant faiblement aux stimulations ci-dessus
- 6** : Pas de réponse aux stimulations nociceptives



Rotation des benzodiazépines ?

- -recommandations françaises
- - lorazepam flunitrazepam diazepam
- -alternatives possibles ?
 - Clorazepate
 - Clonazepam



**P
R
O
P
F
O
L**

Effet rapide constant proportionnel



Peu ou pas d'accumulation



Administrable toutes voies



Compatible VS



Peu d'effets CV ou Neuropsy



Délai d'action 30 - 40 s Durée d'action 5-10 mn

Ampoules 200mg/20 ml Flacons 500mg/50ml

Voie IV exclusive PSE /bolus

Changement seringue 12 h

PRIS

Alternative proposée par recommandations



Journée d'actualités médicales 2017

Anesthésie	2-2.5 mg kg ⁻¹	6-12 mg kg ⁻¹ h ⁻¹	
Réanimation	0.1-3 mg kg ⁻¹ h ⁻¹	< 5 mg kg ⁻¹ h ⁻¹	Sauder
Soins palliatifs	Titration par paliers de 10 mg/h	6-9 mg kg ⁻¹ h ⁻¹	Care beyond cure
	0.5 mg.kg ⁻¹ .h ⁻¹	1-4 mg kg ⁻¹ h ⁻¹	EAPC
22 patients	0.6 – 2 mg kg ⁻¹ h ⁻¹	1.9 mg kg ⁻¹ h ⁻¹ (0.6-6)	Lundström
1 patient	50 mg h ⁻¹	70 mg h ⁻¹	Mercadante
2 patients	Titration par paliers de 15 min de 10 mg h ⁻¹ jusqu'à 50 mg h ⁻¹	200-400 mg h ⁻¹	Moyle
1 patient	100 mg h ⁻¹	390 mg h ⁻¹	Herndon
8 patients	2-3 mg kg ⁻¹ h ⁻¹	5 mg kg ⁻¹ h ⁻¹	Coté
1 patient	50 mg + 50mg.h ⁻¹	80 mg.h ⁻¹	Covarrubias-Gómez
4 patients	Titration 10 mg/10mg toutes les min Ou 1 mg kg ⁻¹ h ⁻¹ paliers de 20 min	De 1 à 2mg kg ⁻¹ h ⁻¹	Limoges



DEXMEDETOMIDINE

- Effet rapide constant proportionnel ☹️
- Peu ou pas d'accumulation 😊
- Administrable toutes voies 😊
- Compatible VS 😊
- Peu d'effets CV ou Neuropsy ☹️😊

Ampoules de 200µg /2 ml Dilution pour 4 µg/ml ou 8 µg/ml)

Pas dose de charge (hypoTA)

Délai 1 heure voie IV

Effet Plafond $1.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$

Réanimation	0.2 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ si RASS +2 0.4 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ si RASS +3 0.6 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ si RASS +4	0.7 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ max de 1.5 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ (effet plafond)		Longrois 2015
Soins Palliatifs	1 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ + 02-0.5 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ 0.5 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$	0.5-0.6 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ 0.5 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ (echec)	3 patients	Soares et al 2002
	0.3 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$	0.7 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$	1 patient	Majumdar et al 2015
	0. 3 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ SC	1.14 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ SC	1 patient	Hilliard 2015
		0.3-0.4 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$	4 patients	Komasawa et al 2013-2014
Arrêt VA	0.5 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ + 0.5 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ 0.2 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$	0.5 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ 0.4 à 0.7 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$	1 patient 1 patient	Kent et al 2005 O'Hara et al 2015
Pédiatrie	1 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ + 0.1-3 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$		9 patients	Buns 2017
	0.7 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ 0.4 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ 0.7 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$	03 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ 0.4 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ 0.7 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$	3 patients	Limoges 2017 (in press)



Kétamine

- Effet rapide constant proportionnel ☺
- Peu ou pas d'accumulation ☺
- Administrable toutes voies ☺
- Compatible VS ☺
- Peu d'effets CV ou Neuropsych ☹

Ampoules 50 mg/5ml ou 250mg/5ml

IV délai 15-60 s durée 5-10mn

IM délai 2-5 mn durée 15-30mn

Hypersécrétions salivaires et lacrymales

Hallucinations et cauchemars agitation, mouvements anormaux

Analgésie de surface

Anesthésie	2-5 mg kg ⁻¹	0.08 mg kg ⁻¹ min ⁻¹		
Réanimation	0.5-2 mg kg ⁻¹	0.12-3 mg kg ⁻¹ h ⁻¹		Sauder
Soins palliatifs	Titration bolus 100 mg -> 500mg	150 mg.h ⁻¹	1 patient	Carter et al.
	Bolus 50 mg KT + 50 µg Fenta /15 min	(Bolus ALD ± 30mn)	1 patient	Shalmovitz et al
	Mélange KFM 2-5 ml.h ⁻¹ Mélange KFM par ml KT 2mg Fenta 5µg MDZ 0.1mg	Augmentation progressive 7-12ml.h ⁻¹ Bolus 3-4ml ALD	9 patients	Berger et al
	100 mg.24 h ⁻¹ +bolus 15 mg	150 mg.24h ⁻¹	1 patient	Alluin et al 2017



Gamma-OH

- Effet rapide constant proportionnel ☹️
- Peu ou pas d'accumulation 😊
- Administrable toutes voies 😊
- Compatible VS 😊
- Peu d'effets CV ou Neuropsychy 😊

Ampoules de 2 grammes de Gamma-OH
IV Délai 6mn Durée 90mn
Réveil brutal sans prodromes
HyperNa HypoK
Myoclonies Convulsions



Journée d'actualités médicales 2017

Anesthésie	50 mg kg⁻¹	15-30 mg kg⁻¹ h⁻¹		
Réanimation		20-50 mg/kg/h		
Soins Palliatifs	60 mg/kg	30 mg kg⁻¹ h⁻¹ + bolus 1g (6 patients)	36 patients	Ciais et al (2015)



Barbituriques

Effet rapide constant proportionnel	😊
Peu ou pas d'accumulation	😞
Administrable toutes voies	😊
Compatible VS	😐
Peu d'effets CV ou Neuropsychy	😊

Deux types de barbituriques

IV action rapide : Thiopental délai 30s-1mn durée 15-30 mn

Methohexital [ATU] délai 30s-1 mn durée 3-6mn

SC action intermédiaire (IV poss) Phénobarbital

délai 4 heures durée ? Demi vie très longue 180 heures

titration toutes les 4/6 heures puis 2 administrations par jour ou PSE



Journée d'actualités médicales 2017

Thiopenthal Methohexital	Anesthésie	IV	3-5mg.kg ⁻¹ 1.5- 2mg.kg ⁻¹	180-360 mg.h ⁻¹		
	Réanimation	IV	3-4mg.kg ⁻¹	15-35mg.kg ⁻¹ .jour ⁻¹		
	Soins Palliatifs	SC		15-60 mg SC 4à 6 fois par jour		Care beyong cure
Phenobarbital		80% Perf SC 20% bolus	600-1600 mg/j (perf) 100-200 mg/injection	1600-2400 mg/j	60 patients	Stirling et all (1999)
Methohexital Pentobarbital		IV IV	2mg/kg 3.mg/kg	4-5mg/kg/heures 1-2mg/kg/h	2 patients	Garber 1992 Truog 1992
Phenobarbital		SC	100 mg x2-3	200 mg X2-3	2 patients	Cheng 2002
Phenobarbital		SC	20 mg/h (8-80)	530 mg/h (20-1920)	35 patients	Morita



Neuroleptiques

- Ne sont pas des hypnotiques
- Effets sédatifs 1^{ère} génération
- Pb Concordance des doses
 - 10 mg HALO = 100 CHLORPRO = 300 LEVOMEPRO
 - 10 mg MDZ = 5 mg HALO = 100 LEVOMEPRO

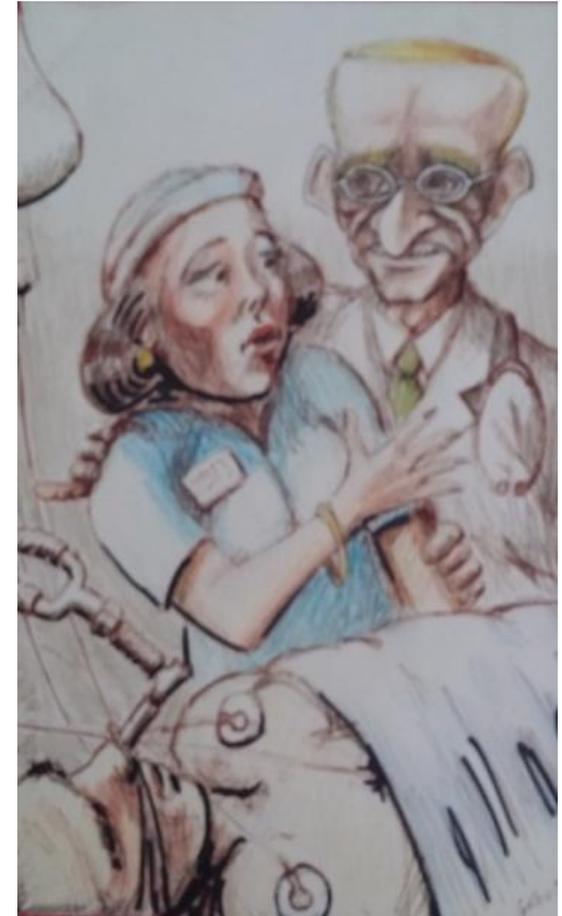


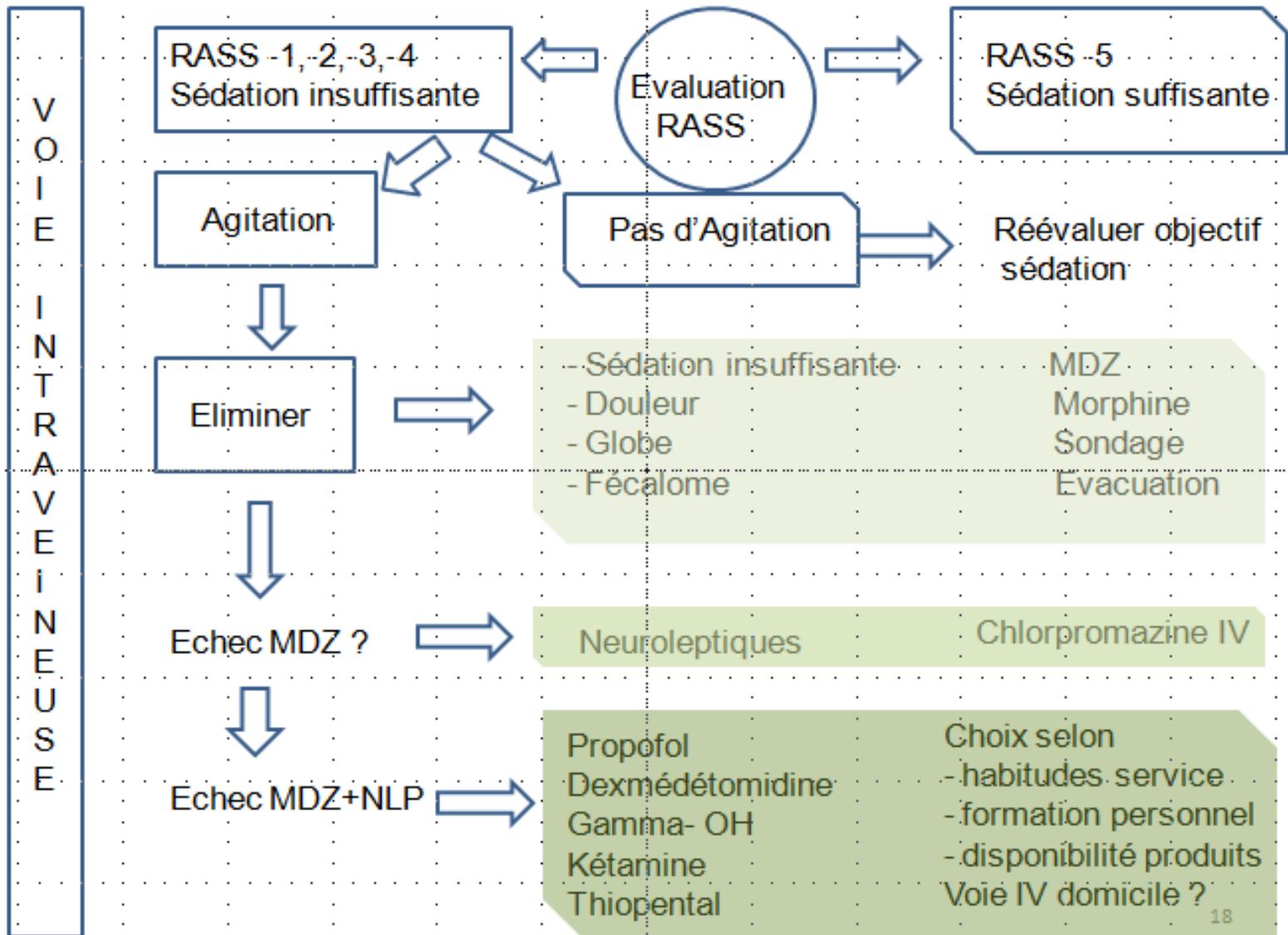
- Souvent utilisés en association
- De Graeff
 - Lévomépromazine la plus utilisée (biais)
 - 100mg dans les 48 dernières heures
- Alonzo-Barozo : protocole
 - Lévomépromazine
 - 12.5 à 25 mg toutes les 6 heures
 - 50 à 100 mg SC perf continu
 - Dose max 300 mg

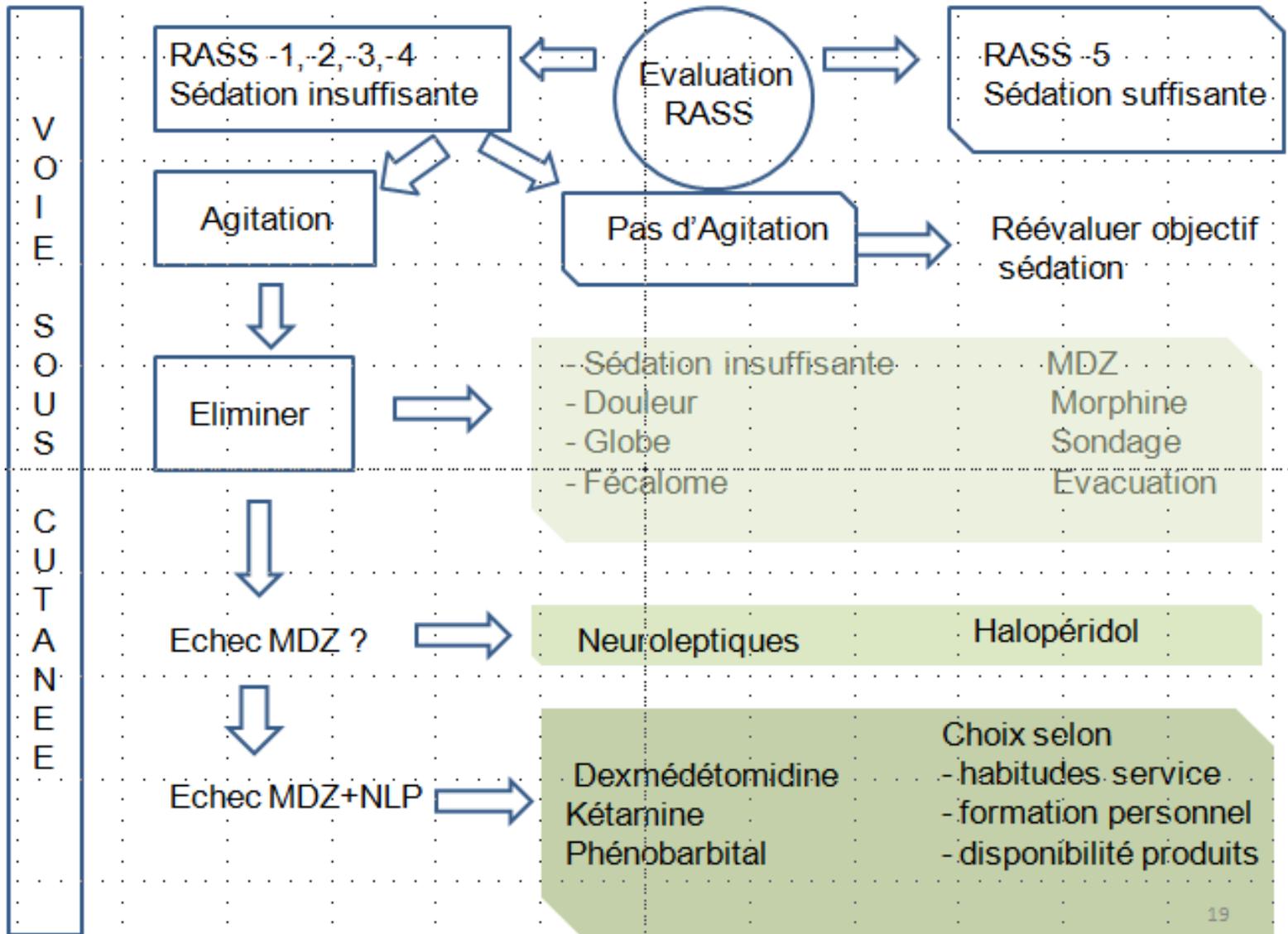
« Protocoles » de Limoges

- Quand se poser la question d'une alternative ?
 - 1 seuil posologique : 5 mg.h^{-1} voire avant (profil).
 - Deuxième seuil 10 mg.h^{-1}
 - RASS modifié

- Principes # Alternatives différentes
 - Voie utilisée
 - Lieu de la sédation







		Dose initiale	Dose Entretien
<i>Alternative première ligne : MDZ+neuroleptiques</i>			
Voie IV	chlorpromazine	25 mg ± 25 mg après 30 mn	50 - 100 mg.j ⁻¹ (Max 300 mg.j ⁻¹)
Voie SC	halopéridol	titration 1-2 mg/30mn (max 5mg)	5-15 mg.j ⁻¹
	lévomépromazine	12.5-25mg/6h	50 à 100 mg/j ⁻¹ (Max 300mg.j ⁻¹)
<i>Alternatives deuxième ligne (Echec MDZ+neuroleptiques)</i>			
Voie IV	Propofol	1 mg.kg ⁻¹ .h ⁻¹	1-5 mg.kg ⁻¹ .h ⁻¹
	Dexmédétomidine	0.7 µg.kg ⁻¹ .h ⁻¹	0.4 – 1.5 µg.kg ⁻¹ .h ⁻¹
	Gamma-OH	50 mg.kg ⁻¹	15-35 mg.kg ⁻¹ .h ⁻¹
Voie SC	Phénobarbital	25 – 50 mg /6 heures	100 -1600 mg.h ⁻¹
	Kétamine	5 mg.kg ⁻¹	0.12 mg.kg ⁻¹ mn ⁻¹
	Dexmédétomidine	0.7 µg.kg ⁻¹ .h ⁻¹	0.4 – 1.5 µg.kg ⁻¹ .h ⁻¹

Deux situations distinctes

- USP

Toutes drogues possibles

habitudes

disponibilités

ou protocole de recherche.

- Services-EHPAD-
Domicile

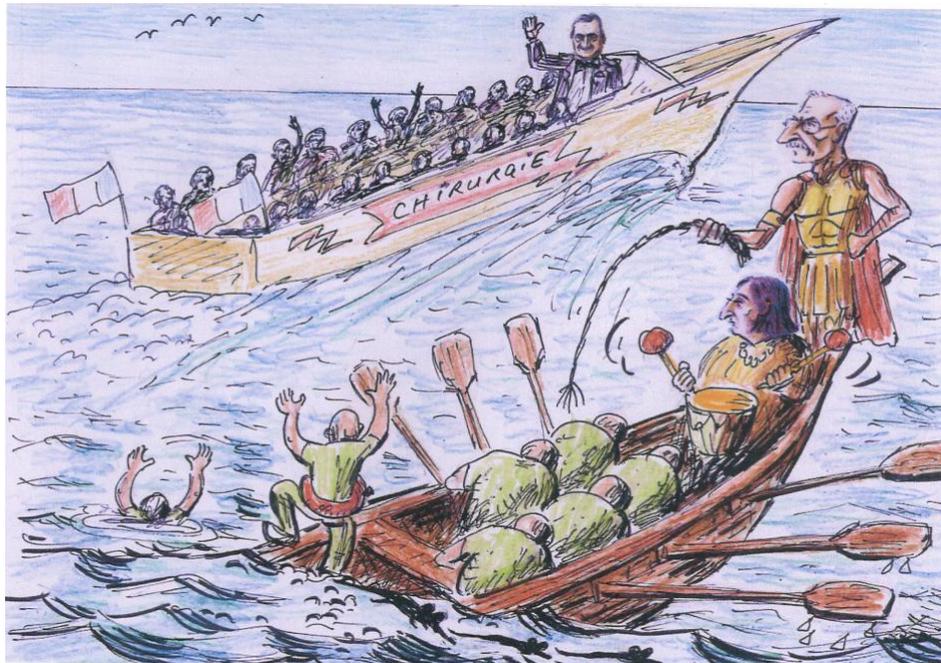
Voie administration Disponibilité

Surveillance

Adaptation doses

Autres benzodiazépines

Neuroleptiques/gardéнал





Encadré 4. Compétences et conditions nécessaires à la mise en œuvre d'une sédation.

1° Les équipes doivent avoir une compétence en soins palliatifs (expérience, formations) pour pratiquer une sédation. Si cette compétence n'est pas présente, il y a nécessité de faire appel à des personnes ressources (équipe mobile d'accompagnement et de soins palliatifs, réseau de soins palliatifs, USP, etc.).

2° Les conditions préalables suivantes sont nécessaires pour pouvoir réaliser une sédation dans certaines structures (EHPAD, etc.) et à domicile :

- personnel référent, compétent en soins palliatifs, prévenu et joignable ;
- disponibilité du médicament ou accessibilité d'une pharmacie hospitalière autorisée à la rétrocession de médicaments ;
- disponibilité du médecin pour faire des visites régulières ;
- possibilité d'un suivi infirmier régulier ;
- possibilité de contacter un médecin ou un infirmier à tout moment ;
- assentiment de l'entourage (famille, proches, auxiliaires de vie, etc.) et présence continue pour que la sédation ait lieu au domicile.

Si ces conditions ne sont pas remplies, la sédation ne doit pas être réalisée dans ces lieux. Un transfert en milieu hospitalier adapté doit être envisagé.



Proposition

Etude « SEDALT © »

- Observationnelle rétrospective
- Période de 6 mois - 1an
- Colliger les cas d'échec de sédation MDZ
- Comparer les alternatives entreprises et leur résultats



Journée d'actualités médicales 2017

Age	Sexe	Poids	PathologieZ515	Lieu de sédation
Facteurs associés Corticoïdes-Alcool-Tabac-Insuffisance Rénale				
INDICATION SEDATION Motif Douleur agitation symptôme refract				
OBJECTIF Sédation		RASS A /S		Sedapall (D2-D3 / P1-P2/ C0-C4)
Sédation Initiale J0 RASS			Commentaire libre	
J0 Sedation produit			dose debit continu	bolus doses nbre
J0 Sedation produit			dose debit continu	bolus doses nbre
J0 Sedation produit			dose debit continu	bolus doses nbre
Modif sédation Jx-1 RASS			Commentaire libre	
Jx Sedation produit			dose debit continu	bolus doses nbre
Jx Sedation produit			dose debit continu	bolus doses nbre
Jx Sedation produit			dose debit continu	bolus doses nbre
Jx Sedation produit			dose debit continu	bolus doses nbre
Modif sédation Jx-1 RASS			Commentaire libre	
Jx Sedation produit			dose debit continu	bolus doses nbre
Jx Sedation produit			dose debit continu	bolus doses nbre
Jx Sedation produit			dose debit continu	bolus doses nbre
Jx Sedation produit			dose debit continu	bolus doses nbre

S
E
D
A
L
T
©