



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Sédation d'un patient COVID-19 grave : quelles alternatives à l'état de l'art en période de pénurie ?

Frédérique Servin¹, Valérie Billard²

Disponible sur internet le :
22 juillet 2021

1. AP-HP, hôpital Bichat, 46, rue Henri-Huchard, 75877 Paris, France
2. Institut Gustave-Roussy, 114, rue Edouard-Vaillant, 94800 Villejuif, France

Correspondance :

Frédérique Servin, AP-HP, hôpital Bichat, 46, rue Henri-Huchard, Paris 75877, France.
frederique.servin@gmail.com

Sedation of a severe COVID-19 patient: what alternatives to the state-of-the art during shortage period?

Mots clés

Pandémie COVID-19
Pénurie
Agents

Keywords

COVID-19 pandemic
Shortage
Agents

La pandémie de COVID-19 a considérablement augmenté le nombre de patients requérant un séjour prolongé en réanimation sous sédation profonde et ce dans le monde entier. Par voie de conséquence, une forte tension a été créée sur la disponibilité des agents de sédation les plus couramment utilisés, tels le propofol ou le midazolam, à tel point qu'en France un décret listant ces médicaments en tension a été publié (JO du 20 juillet 2020, article 49 du décret n° 2020-911) et que les sociétés savantes ont émis des recommandations visant à en limiter l'usage (<https://www.youtube.com/watch?v=wAt8EKK-ZMI&t=94s>). Des voies de recours ont été proposées, remettant sur le devant de la scène des produits plus ou moins tombés en désuétude, dont les jeunes réanimateurs ont peu l'expérience. Il est donc particulièrement important de disposer de référentiels rappelant leur pharmacologie et apportant des aides à leur prescription. Ce numéro de la revue *Anesthésie & Réanimation* présente une mise au point sur l'usage du Gamma-OH en anesthésie-réanimation [1]. Elle est particulièrement bienvenue dans la mesure où rares sont les anesthésistes et réanimateurs en exercice aujourd'hui qui ont eu l'opportunité d'utiliser ce produit alors que les publications internationales récentes le concernant sont essentiellement tournées vers son usage « récréatif ». Elle souligne l'absence de données dans la littérature sur l'usage de cet agent pour une sédation prolongée, sans doute en relation avec les troubles métaboliques induits par la forte surcharge en sodium que son administration provoque, et propose raisonnablement d'en réserver l'usage à une pénurie extrême des agents plus modernes et à une sédation de courte durée (moins de 72 h), en surveillant l'ionogramme plasmatique.



Cette réserve est également justifiée par la complexité de la pharmacocinétique de cet agent, avec un métabolisme saturable, donc un risque d'accumulation en cas de perfusion prolongée. Les métabolites, en particulier sulfatés, ont une élimination beaucoup plus lente que celle du composé initial [2]. Sont-ils, même faiblement, actifs ? Auquel cas, ils peuvent largement contribuer à une durée d'action prolongée. Une administration prolongée peut également affecter les transporteurs de monocarboxylate, en particulier au niveau des reins [3]. Enfin, il semble y avoir une tolérance aux effets du Gamma-OH [2]. D'autres agents peuvent aussi être utilisés seuls ou en association pour faciliter la sédation des patients de réanimation. On peut citer les neuroleptiques (halopéridol, loxapine), les alpha-2-agonistes (clonidine, dexmedetomidine) ou le thiopental. Les neuroleptiques et la clonidine sont essentiellement utilisés comme adjuvants des sédatifs usuels dont ils permettent de diminuer les doses. Leur administration discontinuée ne requiert pas de pousse-seringue et sa fréquence doit être guidée par l'état clinique du patient pour limiter leur accumulation. Le thiopental, largement utilisé pour la sédation des patients cérébrolésés et pour le traitement des états de mal épileptique dans les années 70, a été abandonné du fait d'une accumulation massive aggravée par la recherche d'une sédation très profonde (« EEG plat »). Dans le cadre de la pandémie de COVID-19, certaines équipes ont réintroduit avec succès le thiopental, sans retard de réveil dès lors qu'un monitoring de l'EEG cortical contrôlait le niveau de sédation [4]. Un cas un peu à part est celui de l'étomidate. Ce produit a été largement utilisé dans les années 80 pour la sédation prolongée en particulier des patients cérébrolésés, car il procure une excellente protection cérébrale et est dénué d'effets hémodynamiques, même sur un myocarde compromis. Malheureusement, il induit une inhibition de la synthèse du cortisol et a provoqué une augmentation de la mortalité par insuffisance surrénale aiguë [5]. Il est à noter cependant que cette inhibition

est directement liée à la présence d'étomidate et ne perdure pas au-delà. Les études ont montré que l'usage de corticoïdes à fortes doses avait permis d'améliorer le pronostic des patients atteints de COVID-19. Quel peut être l'impact de l'administration d'étomidate chez ces patients dont la fonction cortico-surrénalienne est déjà effondrée par le traitement ?

Ces agents anciens, à l'exception de l'étomidate, ont tous été abandonnés du fait de leur faible maniabilité qui rend leur administration difficile et favorise les retards de réveil. Pour en optimiser l'administration et éviter en particulier un surdosage asymptomatique, il faut impérativement monitorer leurs effets, par exemple par la surveillance de l'EEG cortical ; nous disposons à ce jour de plusieurs algorithmes qui le permettent, le plus connu étant l'index bi-spectral (BIS®) [6]. Cette surveillance électro-encéphalographique est d'autant plus intéressante que le SARS-CoV-2 peut provoquer des encéphalopathies [7,8], voire des accidents vasculaires cérébraux [9]. Ce monitoring doit permettre d'adapter les doses pour rester dans la zone souhaitable et éviter à la fois une sédation trop profonde liée à l'accumulation des agents et une sédation inutile d'un patient déjà spontanément comateux.

Enfin, il convient de profiter des interactions positives, additives voire synergiques, entre ces agents et ceux dont on souhaite limiter l'usage, pour parvenir au meilleur schéma thérapeutique.

Finalement, les problèmes générés par cette pandémie et la pénurie des agents les plus utilisés pour la sédation nous donnent l'opportunité de réfléchir à la pharmacologie de tous ces produits, anciens ou récents, avec les connaissances acquises au fil des années pour concevoir des schémas thérapeutiques optimisés.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Tête X, Masson Y, Donat N, Rager G, Leclerc T, Fontaine B. Mise au point sur l'utilisation du Gamma-OH en anesthésie-réanimation. *Anesth Réanim* 2021.
- [2] Busardo FP, Jones AW. GHB pharmacology and toxicology : acute intoxication, concentrations in blood and urine in forensic cases and treatment of the withdrawal syndrome. *Curr Neuropharmacol* 2015;13(1):47-70.
- [3] Morse BL, Chadha GS, Felmlee MA, Follman KE, Morris ME. Effect of chronic gamma-hydroxybutyrate (GHB) administration on GHB toxicokinetics and GHB-induced respiratory depression. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2017;43(6):686-93.
- [4] Jean-Michel V, Caulier T, Delannoy PY, Meybeck A, Georges H. Thiopental as substitute therapy for critically ill patients with COVID-19 requiring mechanical ventilation and prolonged sedation. *Med Intensiva* 2020.
- [5] Fellows IW, Bastow MD, Byrne AJ, Allison SP. Adrenocortical suppression in multiply injured patients: a complication of etomidate treatment. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287(6408):1835-7.
- [6] Wang ZH, Chen H, Yang YL, Shi ZH, Guo QH, Li YW, et al. Bispectral index can reliably detect deep sedation in mechanically ventilated patients: a prospective multicenter validation study. *Anesth Analg* 2017;125(1):176-83.
- [7] Abenza Abildua MJ, Atienza S, Carvalho Monteiro G, Erro Aguirre ME, Imaz Aguayo L, Freire Alvarez E, et al. Encephalopathy and encephalitis during acute SARS-CoV-2 infection. Spanish Society of Neurology COVID-19 Registry. *Neurologia* 2021;36(2):127-34.
- [8] Besnard S, Nardin C, Lyon E, Debroucker T, Arjmand R, Moretti R, et al. Electroencephalographic Abnormalities in SARS-CoV-2 Patients. *Front Neurol* 2020;11:582794.
- [9] Bruce SS, Kahan J, Huq T, Santillan A, Navi BB, Merkler AE, et al. Missed cerebrovascular events during prolonged sedation for COVID-19 pneumonia. *J Clin Neurosci* 2021;86:180-3.