

16 avril 2020

Réponse
rapide

COVID-19 et les soins palliatifs en contexte de pénuries pendant la pandémie

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 ou Direction des services de santé ou Direction des services sociaux 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. Les conclusions qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration. Suivant l'évolution de la situation, les conclusions de cette réponse rapide pourraient être appelées à changer.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISBN 978-2-550-86472-1 (PDF)

© 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 les soins palliatifs en contexte de pénuries pendant la pandémie. Québec, Qc : INESSS; 2020. 19 p.

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

Covid-19 et Soins palliatifs en contexte de pénuries pendant la pandémie

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.

NOTE : Dans cette mise à jour, 1 nouvelle section (en bleu) a été ajoutée à la [page 6](#), et des modifications ont été apportées aux tableaux [2](#), [3](#), [4](#).

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 :

- La pénurie de médicaments, réelle ou potentielle, doit être communiquée localement 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 atteints de la COVID-19. L'utilisation des options alternatives devrait donc être favorisée dès maintenant afin d'éviter une pression à la baisse sur les stocks des molécules déjà à risque de pénurie.
- 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 pas envisageables.
- Il est important de bien adapter le choix des médicaments en fonction des symptômes que l'on souhaite soulager, de l'état du patient et du degré de sédation désiré.
- Pour soutenir les plus petits centres hospitaliers dans l'usage des options alternatives en soins palliatifs, il serait important de faciliter le partage des connaissances développées dans les grands centres hospitaliers au moyen, par exemple, d'un programme de mentorat.

- Les patients atteints de COVID-19 chez qui l'approche préconisée est palliative devront faire l'objet d'une prise en charge adaptée qui tient compte de la mitigation des risques de transmission ou contamination.
- Considérant l'évolution de la pandémie et les milieux d'exercice des soins de fin de vie, les pratiques devront néanmoins s'adapter en tenant compte des éléments d'expertise locale et de capacité du milieu à offrir certains soins.

PRÉSENTATION DE LA DEMANDE

Le midazolam (Versed^{MC}), lorazépam (Ativan^{MC}) ainsi que le phénobarbital font partie des médicaments administrés en soins palliatifs. Le contexte actuel d'urgence sanitaire lié à la COVID-19 exerce une forte pression sur l'usage de ces médicaments. Afin d'être en mesure d'offrir des soins palliatifs de qualité aux personnes qui le nécessitent, et ce, même en cas de pénurie, le MSSS a demandé à l'INESSS de rechercher les médicaments pouvant constituer des alternatives au lorazépam, midazolam et au phénobarbital en soins palliatifs, tout en tenant compte des ruptures de stock actuelles et anticipées de ces médicaments. Une attention particulière a été portée aux moyens permettant de limiter les pertes de produits, ainsi que l'usage du matériel pouvant être appelé à manquer, tels les pompes volumétriques.

MÉTHODOLOGIE

Revue de littérature

Questions d'évaluation :

1. Quelles sont les alternatives au midazolam (Versed^{MC}), au lorazépam (Ativan^{MC}) et au phénobarbital en soins palliatifs?
2. Quels seraient les moyens permettant de limiter les pertes de ces médicaments?

Repérage des publications : Date de la recherche : 9 avril. Une recherche rapide a été effectuée en utilisant les bases de données Pubmed, Medline, Embase, EBM Reviews et le moteur de recherche Google avec les mots-clés suivants: midazolam, lorazepam, phenobarbital, palliative care, palliative sedation, drug shortage. 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.

Critères de sélection :

Population: Personnes nécessitant des soins palliatifs

Intervention: midazolam (Versed^{MC}), lorazepam (Ativan^{MC}), phénobarbital

Résultat d'intérêt: 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.

Extraction des données et synthèse : les données pertinentes liées aux médicaments ou voies d'administration alternatifs pouvant être utilisés en remplacement du lorazépam, du midazolam et du phénobarbital ont été extraites des guides repérés.

Processus de participation

Comité de collaborateurs externes (processus consultatif) :

L'équipe de l'INESSS a consulté un comité diversifié de 5 professionnels de la santé et des services sociaux pour recueillir des informations et des perspectives sur la question d'évaluation et son 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 des pharmaciens d'établissements et des médecins experts en soins palliatifs.

Validation et assurance qualité

Une validation du contenu du document a été effectuée par la coordination scientifique et 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 d'évaluation principale

Quelles sont les alternatives au midazolam (Versed^{MC}), au lorazépam (Ativan^{MC}) et au phénobarbital en soins palliatifs ?

État actuel des connaissances scientifiques et position des autres juridictions

Un total de 8 guides proposant des alternatives de traitement médicamenteux en soins palliatifs élaborés en contexte de crise sanitaire à la COVID-19 ont été identifiés (tableau 1 en annexes). Par ailleurs, les experts consultés ont partagé différentes publications, protocoles, document de travail et ordonnances locales qui ont été pris en compte dans le cadre des présents travaux. De plus, le guide des soins palliatifs de [l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec \(A.P.E.S\)](#) a été consulté [APES, 2017], de même que les guides du Collège des médecins du Québec (CMQ) sur les soins de fin de vie et la sédation palliative [CMQ, 2016; CMQ, 2015]. Les principaux médicaments envisageables comme alternatives au midazolam, au lorazepam et phénobarbital en soins palliatifs, repérés dans la littérature et bonifiés par la perspective des experts consultés, sont regroupés sous forme de tableau (tableau 2 en annexes).

Des alternatives de type benzodiazépines proposées au midazolam peuvent être retrouvées dans les divers guides de pratique clinique (GPC) provenant d'autres juridictions, soient : l'Université McMaster (Canada), le Center to Alternative Palliative Care (CAPC, Canada), le British Columbia Palliative Care (BC CPC, Canada), la Société

française d'accompagnement et de soins palliatifs (SFAP, France), le Regional Palliative Medicine Group (RPMG, Irlande du Nord), la Palliative Medicine Association (PMA, Grande-Bretagne) et la German Society of Palliative Medicine (DGP, Allemagne). Un document publié par Hendin et al. fournit un cadre pour les fournisseurs de soins de santé qui prennent en charge les patients dont le statut COVID-19 est confirmé ou suspecté et qui sont en fin de vie.

Sédatifs

Benzodiazépines et voies d'administration alternatives :

Les benzodiazépines, tels le midazolam et le lorazepam, ont des propriétés hypnotiques et anxiolytiques, anticonvulsivantes, amnésiantes et relaxantes. Le midazolam est préféré au lorazepam, surtout quand la voie sous-cutanée est disponible [CMQ, 2016]. Dans un contexte de pénurie de midazolam, les options suivantes sont envisageables :

Lorazepam (Ativan^{MC})

- **SC** ou **IV** [CAPC, 2020; McMaster University, 2020a; McMaster University, 2020b]
- son début d'action est moins rapide que le midazolam ou le diazepam [APES, 2020](#);
- **sublingual** [APM, 2020; BC CPC, 2020; CAPC, 2020; DGP, 2020] et **buccogingival** : utiliser les mêmes doses que PO;
- **PO** [CAPC, 2020; DGP, 2020] ;
- **IR** : écraser le comprimé et le diluer dans 10 ml d'eau ou solution injectable non diluée, pic de concentration plasmatique inférieur de moitié par rapport à celui obtenu par voie IV, mais suffisant lors d'anxiété et agitation des patients en phase terminale. Donner le double de la dose IR par rapport à la voie IV si on désire obtenir rapidement un pic plasmatique [APES, 2017].

Diazepam (Valium^{MC})

- **IR** [RPMG, 2020] : Voie rectale (Diastat^{MC}) ou ampoules injectables (entre autres pour le traitement des convulsions)
- **SC** : à éviter, car précipite [SFAP, 2020]. Contient de l'acide benzoïque pouvant augmenter risque d'irritation [APES, 2017; Sandoz, 2011]. Cette voie d'administration n'est pas recommandée, car l'absorption est erratique et le médicament est irritant.
- **IV** : alternative parentérale au midazolam.
- **IM** : à privilégier lorsque la situation le permet [Sandoz, 2011].

D'autres benzodiazépines peuvent également être envisagées, leur usage demeure néanmoins plus restreint et moins documenté en contexte de soins palliatifs :

Alprazolam, bromazepam, triazolam

- **sublingual** ou **buccogingival** : mêmes doses que PO
- **IR** (bromazepam): écraser le comprimé et le diluer dans 10 ml d'eau

Clonazepam

- **IV** ou **SC** si pas de midazolam [SFAP, 2020]; par ailleurs, la formulation injectable de clonazepam n'est pas disponible au Canada.
- **sublingual** ou **buccogingival** : mêmes doses que PO
- **IR** : écraser le comprimé et de le diluer dans 10 ml d'eau. Absorption rapide, Tmax entre 10 min et 2 heures [APES, 2017]

Clorazepate IV ou SC [SFAP, 2020]

- au Canada, disponible en comprimés seulement.

Neuroleptiques :

Les neuroleptiques sont souvent utilisés combinés aux benzodiazépines. La méthotrimeprazine et, occasionnellement, la chlorpromazine sont préférées à l'halopéridol en raison de leur effet sédatif plus puissant [CMQ, 2016].

Méthotrimeprazine (Nozinan^{MC})

- **SC** [BC CPC, 2020; DGP, 2020; Hendin *et al.*, 2020; McMaster University, 2020a; McMaster University, 2020b; RPMG, 2020];
- **IV** [DGP, 2020];
- **PO** (pour l'agitation) [BC CPC, 2020]
- **diminution du seuil des convulsions, possibilité d'agitation paradoxale [APES, 2017]

Olanzapine (Zyprexa^{mc}, Zyprexa Zydism^{mc})

- **PO** : Comprimés ODT à dissolution orale [RPMG, 2020]
- **SC** [APES, 2017]

Loxapine (Loxapac^{mc})

- **IM**;
- **SC** ou **PO** [APES, 2017]
- contient du propylène glycol (peut être irritant) [APES, 2017]

Quétiapine (Seroquel^{mc})

- **PO, IR** (pour la voie IR, l'utilisation de 50% de la dose serait souhaitable) [APES, 2020](#).

NOUVEAUTÉ

Chlorpromazine (Largactilmc)

- **IR** pour sédation [McMaster University, 2020a; McMaster University, 2020b];

Halopéridol (Haldol mc)

- **SC** [DGP, 2020; Hendin *et al.*, 2020; McMaster University, 2020a; McMaster University, 2020b; RPMG, 2020]
- **IV** [CAPC, 2020; Hendin *et al.*, 2020]; par ailleurs, cette voie n'est pas homologuée au Canada et nécessite la télémétrie [APES, 2017].
- **PO/sublingual** [CAPC, 2020]
- Selon plusieurs experts, l'halopéridol n'est pas très sédatif et il y a un risque de réactions extrapyramidales avec de plus hautes doses

Risperidone (Risperdalmc)

- **PO** [RPMG, 2020]

Autres :

Phénobarbital

- **SC** ou **IV** [McMaster University, 2020a; McMaster University, 2020b];
- **IR** (solution injectable ou à l'aide d'un comprimé écrasé dans 10 mL d'eau) peut aussi être une alternative envisageable. Absorption plus lente que par voie orale [APES, 2017];
- ****Peut-être** utile en cas d'agitation ou de convulsion.

Kétamine

- **IV/IM** : Pour détresse respiratoire en attendant l'effet de la benzodiazépine ou de l'opioïde [Hendin *et al.*, 2020]
- Peut aussi se donner **SC**. [APES, 2017]

Scopolamine

- parfois utilisée à des fins sédatives, mais risque d'agitation [APES, 2017]. Selon certains experts, elle ne devrait pas être utilisée seule pour induire la sédation.
- selon certains experts, il faut privilégier la dose de 0.4 mg afin d'éviter les pertes;

Opiïdes

- à hautes doses, sont aussi sédatifs.

Propofol

- Représente une des dernières alternatives pour la sédation palliative [APES, 2017].
- Selon certains experts, le propofol n'étant que très rarement utilisé en soins palliatifs, il serait préférable dans le contexte actuel de pandémie de le réserver entre autres aux soins intensifs et pour l'aide médicale à mourir (AMM).

Perspective des experts consultés

Selon les experts consultés, il demeure important de choisir l'agent en fonction du ou des symptômes que l'on souhaite soulager, de l'état du patient (état physique et psychologique) et du degré de sédation désiré. Les experts ont d'ailleurs rappelé que les molécules peuvent avoir des effets sédatifs selon la dose employée. À ce sujet, certains recommandent de commencer avec une dose de base, puis de réévaluer fréquemment en début d'instauration et de titrer en fonction du niveau de sédation désiré. Les experts ont rappelé, en particulier dans le contexte de pandémie, qu'il est important de contrôler les symptômes respiratoires au fur et à mesure afin d'éviter que le patient ne tombe en détresse. Dans ces cas-là, le but est d'obtenir une sédation rapide. À cet effet, il est essentiel que le protocole contienne l'administration d'une benzodiazépine suivie par un opioïde. Le tableau 3 en annexes présente les alternatives au midazolam et à la scopolamine pour le protocole de détresse respiratoire. Il est également possible de consulter [les](#) principaux médicaments utilisés pour l'embaras bronchique, lesquels sont regroupés dans le tableau 4 en annexe.

En considérant le contexte de pandémie actuel, les experts ont exprimé en premier lieu l'importance de considérer le 'statut COVID-19' du patient lors de la planification des soins.

- Pour un patient atteint de la COVID-19 : en fonction de l'expertise locale et des pratiques du milieu, considérer la perfusion continue pour la sédation palliative, afin de limiter les contacts du personnel avec le patient. De plus, éviter si possible l'utilisation des voies sublinguales ou buccogingivales pour limiter les risques de transmission du virus.
- Pour un patient non atteint de la COVID-19 : favoriser une administration intermittente de médicaments, tout en optant pour des doses permettant de donner à intervalles plus espacés (aux 8 à 12 heures si possible).

Certains experts consultés ont évoqué la difficulté pour certains établissements de soins (tels les CHSLD) d'administrer les médicaments par perfusion, et ce, en raison du manque de personnel qualifié et de matériel (ex : pompes). Pour cette raison, certains experts ont soutenu qu'il faut laisser la place à l'administration intermittente, et ce, même pour les patients atteints de la COVID-19. Ils ont par ailleurs encouragé l'usage d'autres voies d'administrations possibles des molécules dès que possible pour diminuer l'usage des molécules à administration parentérale. Les experts consultés ont finalement rappelé que selon l'évolution de la pandémie et les milieux d'exercice des soins de fin de vie, tous les patients pourraient éventuellement être considérés comme porteurs ou

suspects. Les pratiques devront s'adapter et les éléments d'expertise locale et capacité du milieu à offrir les soins devront être considérés.

Question d'évaluation secondaire

¹Quels seraient les moyens permettant de limiter les pertes de ces médicaments?

État actuel des connaissances scientifiques

Pour les soins palliatifs dans le contexte actuel de crise sanitaire, il est recommandé de [RPESP-APES, 2020] :

- Dans la situation actuelle générée par la pandémie à la COVID-19, pour la préparation de seringues pour la voie SC dans un environnement non contrôlé (i.e. en dehors d'une enceinte de préparations stériles [EPS]), depuis le 3 avril 2020, l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ), juge acceptable, de façon exceptionnelle et temporaire, l'exemption suivante à la norme 2014.01 [OPQ, 2020] :
 - DLU microbiologique maximale de 9 jours au réfrigérateur pour la mise en seringue hors EPS d'un produit pour une administration SC dans un contexte de soins palliatifs. Les conditions suivantes doivent toutefois être respectées :
 - La stabilité physico-chimique du produit le permet;
 - La mise en seringue du médicament SC, en dehors d'une EPS, est faite dans un environnement propre et avec une technique appropriée et sécuritaire;
 - La conservation des seringues au réfrigérateur.
- La DLU microbiologique d'une préparation de produit stérile pour administration par voie SC en soins palliatifs préparée dans une EPS (ISO 5) est de 96 heures¹ à température ambiante et de 14 jours au réfrigérateur, si la stabilité physico-chimique du produit le permet [RPESP-APES, 2020].
- Conserver les restants de fioles sans agent de conservation pour une durée de 24 heures à température ambiante et de 48 heures¹ au réfrigérateur. Il est possible de mettre en seringue le contenu d'une fiole pour allonger la DLU microbiologique du produit. Pour une préparation hors EPS, la DLU microbiologique **maximale** sera alors de 9 jours au réfrigérateur, si la stabilité physico-chimique du produit le permet [RPESP-APES, 2020].
- Pour les ampoules ouvertes, faire la mise en seringues du reste de l'ampoule. Pour une préparation hors EPS, la DLU microbiologique sera alors de 9 jours au réfrigérateur ou de 24 heures¹ à température ambiante, si la stabilité physico-chimique du produit le permet [RPESP-APES, 2020].

¹ Ces DLU sont proposées par le groupe de travail sur les préparations stériles (GPTS) de l'APES et constituent un avis d'expert. Elles n'ont pas obtenu le sceau de l'OPQ.

- La DLU des fioles multidoses avec un agent de conservation est de 28 jours (température ambiante et au réfrigérateur) [RPESP-APES, 2020].

Perspective des experts consultés

Afin de minimiser les pertes de médicaments, certains experts consultés ont recommandé :

- le mélange de médicaments dans un même sac, lorsque le confort est optimisé et selon les données de compatibilités.
- d'éviter les petites doses régulières avec entre-doses, de favoriser plutôt des doses permettant un intervalle d'administration prolongé et de limiter le nombre d'entre-doses.
- dans le cas d'une sédation palliative en continu, toujours préparer le sac de perfusion en fonction du volume anticipé de consommation afin de limiter les pertes de médicaments.

RÉFÉRENCES

- APES. Guide pratique des soins palliatifs : gestion de la douleur et autres symptômes (5e édition). 2017.
- APM. COVID-19 and Palliative, End of Life and Bereavement Care in Secondary Care. 2020. Disponible à : <https://apmonline.org/wp-content/uploads/2020/03/COVID-19-and-Palliative-End-of-Life-and-Bereavement-Care-22-March-2020.pdf> (consulté le 9 avril 2020).
- BC CPC. Symptom management for adult patients with COVID-19 receiving end-of-life supportive care outside of the ICU. 2020. Disponible à : <https://bccfp.bc.ca/wp-content/uploads/2020/03/COVID-19-End-of-Life-Symptom-Management-1-March-30.pdf> (consulté le 9 avril 2020).
- CAPC. Symptom Medications - COVID-19 Clinical Resource. 2020;
- CMQ. La sédation palliative en fin de vie - guide d'exercice. 2016.
- CMQ. Les soins médicaux dans les derniers jours de la vie - guide d'exercice. 2015.
- DGP. Recommendations for treatment of patients with COVID-19 from the palliative care perspective V2.0. 2020. Disponible à : https://www.dgpalliativmedizin.de/images/DGP_Handlungsempfehlung_palliative_Therapie_bei_COVID18_V2.0_English_version.pdf (consulté le 9 avril 2020).
- Hendin A, La Riviere CG, Williscroft DM, O'Connor E, Hughes J, Fischer LM. End-of-life care in the Emergency Department for the patient imminently dying of a highly transmissible acute respiratory infection (such as COVID-19). 2020. Disponible à : <https://caep.ca/wp-content/uploads/2020/03/EOL-in-COVID19-v5.pdf?fbclid=IwAR1FMlrXo6e6ZKJBsW6df5HgtrDBv8gtgqpozgwT1VcMR15gDrfK--DSA88> (consulté le 9 avril 2020).
- McMaster University. Continuous palliative sedation therapy (CPST) protocol for COVID-19 pandemic. Division of Palliative Care; 2020a. Disponible à : <https://fhs.mcmaster.ca/palliativecare/documents/McMasterPalliativeSedationProtocolCOVID31March2020.pdf> (consulté le 9 avril 2020).
- McMaster University. McMaster Protocol: Management of Dyspnea for Patients with COVID-19. 2020b;
- RPESP-APES. Alternatives thérapeutiques et dates limites d'utilisation en soins palliatifs dans le contexte de la pandémie à la COVID-19. Version pré-publication du 14 avril 2020. 2020.
- RPMG. COVID-19: Symptom Management in Last Days of Life (For use in Secondary and Primary Care Settings). 2020. Disponible à : <http://www.professionalpalliativehub.com/sites/default/files/RPMG%20Covid-19%20Guidance%20FINAL%20%28April%202020%29.pdf> (consulté le 9 avril 2020).

Sandoz. Monographie. Diazépam Injection USP 5 mg/ml. 2011.

SFAP. OUTILS ET RESSOURCES SOINS PALLIATIFS ET COVID 19. 2020. Disponible à : <http://www.sfap.org/actualite/outils-et-ressources-soins-palliatifs-et-covid-19>.

ANNEXES

Tableau 1. Extraction des documents comprenant des recommandations de médicaments en soins palliatifs en contexte de pandémie à la COVID-19

McMaster University – Palliative Care Canada	Hendin 2020 Canada	CAPC Canada (19 mars 2020)	BC Palliative care Canada	SFAP France	RPMG Irlande du Nord	APM Grande-Bretagne	DGP Allemagne
<p>Dyspnée: <u>Patient COVID-19 not on an opioid (opioid naïve):</u> morphine, hydromorphone:</p> <p><u>Patient COVID-19 already on opioid:</u> CONTINUE Patient's OPIOID</p> <ul style="list-style-type: none"> • Increase dose by 25%. <p>If not effective, or dyspnea crisis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Methotrimeprazine 6.25mg or 12.5mg subcut q4 hrs PRN OR • Midazolam 1mg to 2mg subcut/IV q 1 hr PRN. MD to review if 4 or more PRNs in 24hrs <p>Sedation: The aim is to use the lowest dose of medication and the lightest level of sedation that achieves patient comfort.</p> <p>1ST LINE Option 1: Methotrimeprazine</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administer a stat dose of methotrimeprazine 25mg subcut STAT (12.5mg in frail, elderly patients). • Then follow up with methotrimeprazine 12.5-25mg subcut q4hrs or q6hrs. Add a PRN order of midazolam 2.5mg or 5mg subcut or IV q30 min PRN (contact the MD if 4 or more PRNs are needed in 	<p>Dyspnée: If opioid-naïve, low-dose morphine (50-75% of dose used for pain relief) is the medication of choice. Also hydromorphone, fentanyl.</p> <p>If opioid tolerant, give breakthrough doses to effect</p> <p>Second line: midazolam 0.5-1mg subcut/IV q 30 mins prn</p> <p>Agitation/délinire First line: haloperidol 0.5-1mg subcut/IV q 2 hrs prn</p> <p>Second line: midazolam 0.5-1mg subcut/IV q 30 mins prn</p> <p>Refractory delirium: consider adding methotrimeprazine 12.5-25mg subcut q 4 hrs prn</p> <p>For severe respiratory distress, consideration can be given to ketamine in dissociative dosing (1-2 mg/kg IV or 4 mg/kg IM) as a temporizing measure until the above medications can be titrated to effect.</p>	<p>Dyspnée: ORAL or SUBLINGUAL or IV or SQ Morphine;</p> <p>Agitation/anxiété ORAL or SUBLINGUAL: Haloperidol liquid (Haldol): 2 mg per ml, Give ¼ ml to ½ ml by mouth or under tongue every hour until relief or calm. Haloperidol tablets: 1 mg tablet, give half tablet every 1 hour until calm, increase to full tablet if no relief from starting dosage. IV or SQ: Haloperidol 2 mg/ml ¼ ml every hour until relief, increase to ½ ml if no relief from starting dosage.</p> <p>Anxiety, Restlessness, or Agitation (not relieved by haloperidol): ORAL or SUBLINGUAL: Lorazepam liquid: 2 mg per ml, Give ¼ to ½ ml by mouth or under tongue every hour until relaxed/calm, increase to 1ml if no relief from starting dosage. Lorazepam tablets: 1 mg tablet, give ½ tablet every hour until calm, increase to 1 tablet if no relief. IV or SQ: Lorazepam 1 mg/ml, give ½ ml every hour until relief, increase to 1</p>	<p>Dyspnée: Patient NOT already taking opioids ("opioid-naïve") OPIOIDS (ALL relieve dyspnea & can be helpful for cough - codeïne is not recommended)</p> <p>Patient already taking opioids: Continue previous opioid, consider increasing by 25%</p> <p>Opioids are the mainstay of dyspnea management, these can be helpful adjuvants: For associated anxiety: LORAZEPAM 0.5 - 1 mg SL q2h PRN, initial order: max 3 PRN / 24h, MD review when max reached consider q6-12h regular dosing For severe SOB / anxiety: MIDAZOLAM 1 - 4 mg SQ q30min PRN, initial order: max 3 PRN / 24h, MD review when max reached. May require much more. consider q4h regular dosing or continuous infusion if available</p>	<p>Détresse respiratoire : Associer :morphinique (attenuer la sensation de dyspnée) et benzodiazépine (sédation) ex. midazolam Si pas de midazolam : Clonazépam (Rivotril®) bolus d'induction à 1 mg (IV ou SC), en relais 3 mg/24h soit en IVSE ou SCSE soit dans un soluté sur 24h Clorazépatate (Tranxène®) bolus d'induction 60 mg (en IVL ou en SC) en relais 120 mg sur 24 h dans un soluté en IV OU en 2 injections par jour de 60 mg en SC Le diazepam (valium®) peut être utilisé mais c'est un produit qui précipite Ne pas administrer en continu en SC Le diazepam (valium®) ou le Clorazépatate (Tranxène®) Si le traitement est inefficace doubler les posologies quelle que soit la voie.</p>	<p>Delirium/Agitation/Anxiety : Midazolam injection 2mg-5mg every 2 hours PRN by SC Inj</p> <p>And either Haloperidol 0.5mg-1mg every 2 hours PRN by SC Inj</p> <p>OR Levomopromazine 5mg-10mg every 4 hours PRN by SC Inj.</p> <p><u>Non injectable alternatives :</u> Lorazepam sublingual tablets 0.5-1mg every 4 hours PRN (Max 4mg/24 hours) OR Diazepam 2mg-5mg every 4 hours PRN OR Haloperidol 0.5-1mg every 4-6 hours PRN OR Levomopromazine tablets 6mg-12mg every 4-6 hours PRN (Max TDS) (25mg tablets can be used and split to appropriate dose and dissolved in water if 6mg tablets are unavailable)</p> <p><u>3rd line medicine choices</u></p>	<p>Cas légers à modérés : opioids for breathlessness o morphine MR 5mg po bd (titrate to max 30mg daily then seek advice) o morphine 2.5-5mg po prn (1-2mg sc if unable to swallow) o midazolam 2.5-5mg sc prn for associated agitation or distress <input type="checkbox"/> anxiolytics for anxiety o lorazepam 0.5mg sl prn <input type="checkbox"/> in the last days of life o morphine 2.5-5mg sc prn o midazolam 2.5-5mg sc prn o consider morphine 10mg and / or midazolam 10mg over 24 hours via syringe driver, increasing to morphine 30mg / midazolam 60mg stepwise as required</p> <p>Cas graves : morphine 5-10mg SC prn 2 hourly (oxycodone 2.5-5mg SC prn 2 hourly if low eGFR) <input type="checkbox"/> midazolam 5-10mg SC prn 2-4 hourly (may need in some cases to be hourly) <input type="checkbox"/> consider morphine 10-20mg and / or midazolam 10-20mg over 24 hours via syringe driver</p>	<p>DGP : Symptomatic treatment of restlessness and anxiety : Lorazepam 1 mg p.o./s.l. (solution with 2 ml water if necessary) prn, up to once per 30 min <i>or</i> Midazolam 2.5-5 mg i.v. short infusion/s.c. prn, up to once per 30 min. Palliative sedation :midazolam or Levomepromazine : Starting dose (example) 12.5–25 mg/24 hours s.c./i.v. Initially or as required bolus of 5–25 mg s.c./i.v. up to once per hour as short infusion if required Maintenance dose 12.5-100 mg/24 h (large range in the literature), alternatively regular bolus injections 2-3 times daily s.c./i.v. injection or short infusion</p> <p>Agitation/delirium: midazolam OR haloperidol s.c.</p>

<p>a 24 hr period to re-evaluate and adjust).</p> <ul style="list-style-type: none"> • If above ineffective, consider Step 2. <p>Option 2: Lorazepam subcut or IV* (not usual option but in time of midazolam shortage, may be used)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Start with STAT dose of 1-2mg subcut/IV (or 1mg to 4mg sublingual) • Then titrate with 0.5mg to 2mg subcut/IV q 2 hrs PRN until desired level of sedation achieved. • Then provide maintenance dose: Usual maintenance dose is 1mg to 4mg subcut/IV q 2-4 hrs (or 1mg to 8mg sublingual) <p>Option 3: Midazolam subcut intermittent injections*</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administer midazolam 2.5mg or 5mg subcut or IV STAT. • Then continue with midazolam 2.5mg or 5mg subcut or IV q4hrs. Add a PRN order of midazolam 1 – 5mg subcut or IV q30 min to q 60 min PRN. • If ineffective, consider Step 3 (preferred) or Step 4 (if Step 3 not available). <p>Option 4: Midazolam by continuous infusion.**</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administer a loading dose of midazolam: 2.5mg or 5mg subcut or IV stat. • Then start a continuous infusion of midazolam at 0.5mg to 1mg/hour subcut or IV by infusion pump. - Titrate up (or down) every 30 to 60 minutes if needed until the required level of sedation is achieved. The usual dose required is between 1- 		<p>ml if no relief from starting dose.</p>	<p>For agitation / restlessness: METHOTRIMEPRAZIN E 2.5 - 10 mg PO / SQ q2h PRN, initial order: max 3 PRN / 24h, MD review when max reached consider q4h regular dosing can also be given buccally</p>		<p><u>To be used only if 1st and 2nd line choices are not suitable or not available. These are considered less well established practice :</u></p> <p>Diazepam Enema 5-10mg OD PRN via rectum</p> <p>Olanzapine</p> <p>Orodispersible tablets 5-10mg OD (Can increase to 20mg/day as required)</p> <p>Risperidone tablets 500 micrograms BD regularly or PRN</p> <p>Consider Haloperidol 1-3mg sc daily or Levomepromazine 10mg sc od /bd</p>	<p><input type="checkbox"/> syringe driver dosing may need to be reviewed 8-hourly rather than every 24 hours if the patient's prn requirements are escalating rapidly without control of their symptoms</p>	
--	--	--	--	--	---	--	--

<p>5mg/hr. Higher doses may be required in select cases.</p> <ul style="list-style-type: none"> - If titration required to achieve desired goal (comfort), increase the dose of midazolam in increments of 0.5mg or 1mg/hr. If crises occur, may give a bolus doses of midazolam 2.5mg or 5mg subcut or IV q 30 minutes PRN. • If doses of greater than 8-10 mg/hr are required, reassess and consider adding methotrimeprazine or phenobarbital <p>2nd Line: Add to options 1, 2 or 3 if these are ineffective:</p> <p>Phenobarbital</p> <ul style="list-style-type: none"> • Add phenobarbital to methotrimeprazine or midazolam patient is already receiving. Administer 60mg, 90mg or 120mg subcut or IV stat (depending on the severity of the situation) • Then start phenobarbital 60mg subcut BID. Long-half life though does not allow for rapid titration (only increase dose every day or 2, not sooner) <p>In case medications for options 1 to 4 not available, consider directly to 2nd line, or one of the following <i>(not usually used in normal non-pandemic circumstances):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chlorpromazine PR: Injectable no longer available in Canada. 100mg tabs usually available. Would need to crush the tablets, place them in gelatin capsules (as commercial suppository not 							
--	--	--	--	--	--	--	--

<p>available) and administer rectally (PR). Stat dose of 12.5 – 25mg PR Then follow with maintenance dose of 12.5 – 50mg PR q4 – 6 hrs (starting at lower dose and titrating up to effect)</p> <p>• Haloperidol:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Not necessarily sedating, hence not usually used. Risk of significant adverse effects. Higher doses increase risk for EPS o 1 – 2mg subcut q4 – 6 hrs (but higher dose may be required – ideally not to exceed 10mg/24 hrs 							
--	--	--	--	--	--	--	--

Tableau 2. Principaux médicaments utilisés pour la sédation par ordre de préférence dans chaque classe pharmacologique

Nom générique (Nom commercial)	Début d'action	Pic d'action	Dose de départ (adulte)	Dose maximale (adulte) ^{a,b}	Informations pertinentes
Médicaments très sédatifs^c					
Benzodiazépines : Propriétés sédatives, hypnotiques, anxiolytiques, amnésiantes et anticonvulsivante					
Midazolam (Versed ^{MC})	5-15 min s.c.	45 min. s.c.	PSSC : 10 à 30 mg/24h 5 à 10 mg s.c. q 2h	PSSC : 450 mg/24h (jusqu'à 1200 mg/jr)	<ul style="list-style-type: none"> •Premier choix en raison de sa courte demi-vie. •Choix intéressant si convulsion. •Accumulation. •Dépression respiratoire. •Effet paradoxal possible. •Hypotension. •Tolérance et tachyphylaxie après 24-48 heures. •Nécessite souvent une PSSC.
Lorazépam (Ativan ^{MC})	5-15 min s.c.	30 min. s.c.	PSSC : 0,5 à 1 mg/h 1 à 4 mg s.c. q6 h	PSSC : 2 à 4 mg/h 8 mg s.c q 2 h	<ul style="list-style-type: none"> •Choix intéressant si convulsion • Accumulation possible de propylène glycol si perfusion de doses élevées pour plus de 48 heures (acidose lactique, nécrose tubulaire) •Effet paradoxal possible
Diazépam (Valium ^{MC})	5 min i.v. 15 min i.m.	60 min s.c.	10 mg aux 4h i.v. ou i.m. ou i.r. ^d 5 mg i.v. en remplacement du midazolam (5 mg s.c.)	100 mg/24 h (max : 30 mg q8h selon monographie)	<ul style="list-style-type: none"> •Diminue le risque de convulsion. •La voie s.c.n'est pas recommandée, car absorption erratique. Toutefois, la voie i.m. est maintenant recommandée selon la monographie de Sandoz.
Nom générique (Nom commercial)	Début d'action	Pic d'action	Dose de départ (adulte)	Dose maximale (adulte) ^{a,b}	Informations pertinentes
Neuroleptiques : Propriétés antipsychotiques, anxiolytiques, antinauséuses et sédatives^c					
Méthotriméprazine (Nozinan ^{MC})	20-40 min. s.c.	30-90min.s.c.	12,5 mg q 6 h 25 mg/24h	50 mg q 4h 300 mg/24h	<ul style="list-style-type: none"> •Effets indésirables pouvant être importants si > 100 mg/24 heures •Effet paradoxal possible •Diminue le seuil de convulsions •Rougeur au site d'injection •Utiliser seul ou en combinaison avec benzodiazépine
Olanzapine ODT (Zyprexa Zydis ^{MC})		5 à 8 h p.o. 15 à 45 min I.M.	10 mg p.o. puis 5 mg aux 6 h	20 mg/24 h	<ul style="list-style-type: none"> •Antinauséux puissant •Favorise les convulsions

Loxapine (Loxapac ^{MC})	30 min	1.5 à 3 h	5 à 15 mg/jour (en 2 à 3 prises) p.o. ou s.c ^{2, e}		•Psychose si > 20 mg/24 heures
Chlorpromazine (Largactil ^{MC})			200 mg i.r. BID	800 mg/24h i.r.	•Augmente le risque de convulsions
Barbituriques : Propriétés sédatives, hypnotiques et anticonvulsivantes					
Phénobarbital	20-60 min. s.c. 5 min i.v.	60 min. s.c. 15 min i.v.	60 mg s.c. q 8h ³	2500 mg/24h (dose de 540 à 720mg/24h habituellement suffisante)	Diminue le risque de convulsion. EI : dépression respiratoire, hypotension, tolérance rapide. Dosage de l'ampoule inhabituel à 120 mg/ml Rougeur au site d'injection Stabilité d'une durée limitée. Mode intermittent. Sédation plus profonde que BZD. Utiliser seul ou en combinaison avec BZD. Administration par voie IR possible ^d . Dose non documentée.

BZD : benzodiazépines, EI : effets indésirables; i.m. :intra-musculaire; i.v. : intra-veineux; i.r. : intra-rectal; pssc : P.O. : per os ; pompe à perfusion sous-cutanée continue; s.c. : sous-cutané; s/l :sub-lingual

- Débuter par la dose minimale et titrer en fonction de la réponse du patient.
- Favoriser l'administration des médicaments par voie sous-cutanée. En cas de réponse partielle ou absente, l'efficacité de cette voie d'administration peut être mise en doute et la voie intraveineuse peut être envisagée.
- La plupart des agents sédatifs n'ont pas d'effet analgésique.
- Voie i.r. : Diastat^{MC} ou à partir de la solution injectable ou comprimé écrasé dans 10 ml d'eau.
- Doses pour le délirium. Tiré du Guide pratique des soins palliatifs : gestion de la douleur et autres symptômes. 5^e édition.2017.

Références :

Comité d'experts consulté par l'INESSS,

Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.). Options thérapeutiques et date limite d'utilisation des produits injectables en soins palliatifs dans le contexte de la pandémie de COVID-19. Document élaboré par le Regroupement de pharmaciens experts en soins palliatifs en collaboration avec le Groupe de travail sur les préparations stériles. Montréal, Québec : A.P.E.S.; 2020:20 p.

APES. Guide pratique des soins palliatifs : gestion de la douleur et autres symptômes. 5^e édition.2017

Collège des médecins et Société québécoise des médecins de soins palliatifs. la sédation palliative en fin de vie. Mise à jour 08/2016 guide d'exercice.61p.

Sandoz. Monographie. Diazépam Injection USP 5 mg/ml. 2011.

³³ Selon certains experts, la dose va dépendre de l'indication et de l'état clinique du patient.

Tableau 3. Alternatives au midazolam et à la scopolamine pour le protocole de détresse respiratoire

Nom générique (Nom commercial)	Alternatives
Midazolam	<ul style="list-style-type: none"> • Lorazepam 1 à 4 mg s.c. ou i.v.⁴ • Diazepam 5 à 10 mg i.m. ou i.v.⁵ • Phénobarbital 60 à 120 mg s.c. ou i.v.⁶
Opioïdes	Tous les opioïdes sont possibles
Scopolamine	<p>En présence de râles, mais sans effets sédatifs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glycopyrrolate 0,4 mg s.c. ou i.v. ou • Butylbromure d'hyoscine 20 mg s.c. ou i.v. <p>Atropine à éviter (effet central stimulant)</p> <p>Si effet sédatif recherché</p> <ul style="list-style-type: none"> • Méthotriméprazine 15 à 25 mg s.c. ou i.v. ou • Hydroxyzine 50 à 100 mg s.c. <p>En présence d'agitation psychomotrice, mais peu sédatif :</p> <p>Haldol 2 à 5 mg s.c.</p>

Références :

Comité d'experts consulté par l'INESSS ;

[Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec \(A.P.E.S.\). Options thérapeutiques et date limite d'utilisation des produits injectables en soins palliatifs dans le contexte de la pandémie de COVID-19. Document élaboré par le Regroupement de pharmaciens experts en soins palliatifs en collaboration avec le Groupe de travail sur les préparations stériles. Montréal, Québec : A.P.E.S.; 2020:20 p.](#)

⁴ Selon certains experts consultés, la dose de lorazepam serait plutôt de 2 à 4 mg.

⁵ Selon certains experts consultés, la dose de diazepam serait plutôt de 10 mg.

⁶ Selon certains experts consultés, le phénobarbital ne devrait pas être utilisé en tant qu'alternative au midazolam dans un protocole de détresse respiratoire.

Tableau 4. Principaux médicaments utilisés pour l'embarras bronchique isolé (par ordre de préférence)

Nom générique (Nom commercial)	Dose suggérée (adulte)	Dose maximale (adulte) ^a	Informations pertinentes
Glycopyrrolate (Robinul ^{MC})	0, 2 mg à 0,4 mg s.c. aux 4h PRN ou 0,6 à 2,4mg/24h PSSC ou 0,1mg SL q 6 h ou 1mg PO TID jusqu'à 8 mg/jour	0,4 mg aux 2h ou 2,4 mg/24h PSSC	<ul style="list-style-type: none"> •Ne cause pas de sédation •Aussi efficace que la scopolamine. •Solution injectable possible pour l'administration SL; mais la voie SL n'est pas recommandée •Solution orale réalisable à partir de la solution injectable
Scopolamine (hydrobromure d'hyoscine)	0,4 mg s.c. aux 4h PRN ou 1,2 à 3mg/24h PSSC ou 0,4 mg s.c. aux 2-4h si effet sédatif suggéré	0,6 mg s.c. aux 4h ou 3 mg/24h PSSC	<ul style="list-style-type: none"> •Très sédatif et amnésique •peut causer une psychose atropinique > 1 mg s.c. aux 24h (augmenter l'intervalle posologique ou changer d'agent)
Scopolamine timbre (Transderm-V ^{MC})	1 à 3 timbres aux 72h		<ul style="list-style-type: none"> •Chaque timbre libère 1 mg de scopolamine aux 72 heures.. •Délai de 8 à 12h avant début d'action.
Atropine	1,2 à 2 mg/24h PSSC 0,4 mg s.c. aux 6h	2 mg/24h PSSC 0,6 mg s.c.aux 4h	Peut être donné par voie orale avec les gouttes de solution ophtalmique : 1 à 2 gouttes de solution ophtalmique 1% (0,5 mg/goutte) mais la grosseur des gouttes varie facilement (administration imprécise).
Butylbromure d'hyoscine Buscopan ^{MC}	20 à 120 mg/24h PSSC 20 mg s.c. /6h		Surtout utilisé dans les cas d'occlusion intestinale, mais peut aussi être utilisé en présence de râles.

I.m. :intra-musculaire; i.v. : intra-veineux; i.r. : intra-rectal; pssc : pompe à perfusion sous-cutanée continue; s.c. : sous-cutané; PRN : au besoin; s/l :sub-lingual

a) Débuter par la dose minimale et titrer en fonction de la réponse du patient.

b) Favoriser l'administration des médicaments par voie sous-cutanée. En cas de réponse partielle ou absente, l'efficacité de cette voie d'administration peut être mise en doute et la voie intraveineuse peut être envisagée.

Références :

Comité d'experts consulté par l'INESSS.

Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.). Options thérapeutiques et date limite d'utilisation des produits injectables en soins palliatifs dans le contexte de la pandémie de COVID-19. Document élaboré par le Regroupement de pharmaciens experts en soins palliatifs en collaboration avec le Groupe de travail sur les préparations stériles. Montréal, Québec : A.P.E.S.; 2020:20 p.

APES. Guide pratique des soins palliatifs : gestion de la douleur et autres symptômes. 5^e édition.2017

Collège des médecins et Société québécoise des médecins de soins palliatifs. la sédation palliative en fin de vie. Mise à jour 08/2016 guide d'exercice.61p



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

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

Québec 

