

Dosage sanguin du pentobarbital par HPLC-MS/MS

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation des médicaments et
des technologies à des fins de remboursement

Dosage sanguin du pentobarbital par HPLC-MS/MS

Rédaction

Myriam Gagné
Léon Nshimyumukiza

Collaboration

Annie Dubé
Élisabeth Gélinas-Lemay

Coordination scientifique

Éric Potvin

Direction

Mélanie Caron
Mélanie Martin

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteure et auteur principaux

Myriam Gagné, Ph. D.

Léon Nshimyumukiza, M. Sc., Ph. D.

Collaboratrices internes

Annie Dubé, Ph. D.

Élisabeth Gelinas-Lemay, B. Pharm., M. Sc.

Coordonnateur scientifique

Éric Potvin, Ph. D.

Directrice adjointe – volet innovation et biologie médicale et génomique

Mélanie Martin, Ph. D.

Directrice

Mélanie Caron, Pharm. D., ICD. D.

Repérage de l'information scientifique

Karine Bélanger, M. S. I.

Soutien documentaire

Bin Chen, techn. docum.

Soutien administratif

Lourdes Michaëlla Gazemar

Équipe de l'édition

Jean Talbot

Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de

Littera Plus, révision linguistique

Josée De Angelis, révision de traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2025

ISBN 978-2-555-01715-3 (PDF)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2025

Ce document peut être utilisé, reproduit, imprimé, partagé et communiqué, en tout ou en partie, à des fins non commerciales, éducatives ou de recherche uniquement, à condition que l'INESSS soit dûment mentionné comme source. Les photos, images, figures ou citations peuvent être associées à des droits d'auteur spécifiques et nécessitent une autorisation de la part de l'INESSS avant utilisation. Tout autre usage de cette publication, y compris sa modification en tout ou en partie ou visant des fins commerciales, doit faire l'objet d'une autorisation préalable de l'INESSS. Une autorisation peut être obtenue en formulant une demande à droitdauteur@inesss.qc.ca.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Dosage sanguin de du pentobarbital par HPLC-MS/MS. Avis rédigé par Myriam Gagné et Léon Nshimyumukiza. Québec, Qc : INESSS; 2025. 17 p.

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

Consultations ad hoc

M^{me} Anissa Capilnean, pharmacienne, Hôpital général de Montréal, Centre universitaire de santé McGill (CUSM), présidente, Réseau des pharmaciens experts (RPE) en soins intensifs

D^r Louis Crevier, neurochirurgien pédiatrique, Centre mère-enfant Soleil du Centre hospitalier universitaire (CHU) de Québec – Université Laval, président, Association des neurochirurgiens du Québec

M^{me} Amélie Fournier, pharmacienne clinicienne engagée en soins critiques (soins intensifs et urgence), CHU de Québec – Université Laval, vice-présidente par intérim, RPE en soins intensifs

D^{re} Judith Marcoux, neurochirurgienne, Hôpital général de Montréal, CUSM

D^r Matthew Weiss, médecin intensiviste pédiatre, Centre mère-enfant Soleil du CHU de Québec – Université Laval, directeur médical, Transplant Québec

Autres contributions

L'Institut tient aussi à remercier toutes les personnes qui ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés.

M^{me} Kim Aubin, conseillère en biologie médicale, Direction des laboratoires et de l'imagerie médicale, ministère de la Santé et des Services sociaux

D^{re} Zeinab Daher, biochimiste clinique, Centre intégré de santé et de services sociaux de Laval

D^r Richard Desbiens, neurologue, Hôpital de l'Enfant-Jésus, CHU de Québec – Université Laval

M. Alka Kurichh, agent scientifique principal en réglementation, Programme d'accès spécial – médicaments, Santé Canada

M. François E. Lalonde, pharmacien, adjoint professionnel à la direction générale, Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec

D^r Tiago Nava, hématologue et oncologue pédiatrique, chef de service médical, service de pharmacologie, grappe Montréal – CHU Sainte-Justine

D^{re} Élisabeth Simard-Tremblay, neurologue pédiatre, Hôpital de Montréal pour enfants

D^r Yves Théorêt, pharmacologue et chimiste, grappe Montréal – CHU Sainte-Justine

Déclaration d'intérêts

Pour l'ensemble des cliniciens rencontrés au cours des consultations ad hoc, les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés et gérés conformément à la Politique de prévention, d'identification, d'évaluation et de gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs de l'INESSS. Les personnes consultées ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêts ou de rôles en lien avec la présente évaluation.

Les auteurs de ce rapport déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de cet avis.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document. Les conclusions et les recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées lors de la réalisation de ces travaux.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	IV
SIGLES ET ACRONYMES	VII
INTRODUCTION.....	1
1 DIMENSION POPULATIONNELLE	3
1.1 Population visée	3
1.1.1 Description du pentobarbital et des conditions cliniques visées.....	3
1.1.2 Taille de la population visée	5
1.2 Ampleur des besoins de santé non comblés	5
1.2.1 Suivi thérapeutique du pentobarbital sans dosage	5
1.2.2 Exclusion de l'effet confondant du pentobarbital sur l'évaluation clinique du DCN sans dosage.....	6
2 DIMENSION CLINIQUE	7
2.1 Validité clinique	7
2.2 Utilité clinique	7
2.3 Temps de réponse clinique	8
3 DIMENSION ORGANISATIONNELLE.....	9
3.1 Obstacles et facilitateurs de l'implantation du test	9
4 DIMENSION SOCIOCULTURELLE.....	10
4.1 Positions ou orientations d'organismes d'intérêt.....	10
4.1.1 Dosage sanguin du pentobarbital pour ajuster le débit de la perfusion	10
4.1.2 Dosage sanguin du pentobarbital pour exclure l'effet confondant potentiel du médicament sur l'évaluation clinique du DCN	10
4.2 Avis d'agences d'évaluation des médicaments et des technologies de la santé.....	10
5 DIMENSION ÉCONOMIQUE	11
5.1 Données issues de la documentation scientifique	11
5.2 Analyse de l'efficience – INESSS.....	11
5.3 Analyse d'impact budgétaire	11
CONSTATS ET INCERTITUDES	13
CONCLUSION ET RECOMMANDATION	15
RÉFÉRENCES.....	16

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Description de la demande d'évaluation	1
Tableau 2	Caractéristiques des participants à l'étude d'Humble et ses collaborateurs [2015]	7
Tableau 3	Résultats de l'analyse d'impact budgétaire de l'introduction au <i>Répertoire</i> du dosage sanguin du pentobarbital par HPLC-MS/MS	12

RÉSUMÉ

Introduction

Une demande d'introduction d'une nouvelle analyse au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé *Répertoire*) a été déposée au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) par la grappe Montréal – Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (ci-après nommée « laboratoire demandeur »). Le MSSS a confié à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) le mandat de réévaluer la pertinence d'introduire le dosage sanguin du pentobarbital par chromatographie liquide de haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (HPLC-MS/MS) au *Répertoire*. La première évaluation de l'INESSS, réalisée en 2013, s'était soldée par un refus d'introduction en raison du manque de données probantes soutenant l'utilité clinique de l'analyse.

Principaux constats et incertitudes

Dimension populationnelle

- Le pentobarbital est utilisé comme traitement de dernière intention chez un faible nombre de patients présentant un status épileptique réfractaire ou une hypertension intracrânienne (HTIC) réfractaire secondaire à un traumatisme crâniocérébral (TCC) grave.
- Pour les cliniciens consultés, le dosage sanguin du pentobarbital répondrait principalement au besoin de raccourcir les délais pour constater le décès par critères neurologiques (DCN), lorsque l'état du patient évolue vers une issue fatale.
- Pour certains cliniciens consultés, le dosage pourrait également être demandé, pendant la perfusion, pour répondre au besoin d'administrer la dose minimale efficace et, potentiellement, réduire les cas de toxicité, particulièrement chez les enfants.

Dimension clinique

- En complément des autres paramètres cliniques, les résultats du dosage pourraient servir à réduire le débit de la perfusion, particulièrement lorsqu'une concentration sanguine supratherapeutique (pour l'indication) est mesurée, selon une étude.
- Après l'arrêt de la perfusion, le dosage pourrait également servir à montrer que la concentration sanguine de pentobarbital est passée en deçà du seuil où le médicament exerce un effet dépressif sur le système nerveux central, selon la même étude.

- Selon les cliniciens consultés, le temps de réponse clinique inférieur à 24 h, qui a été proposé par le laboratoire demandeur pour exclure l'effet confondant du pentobarbital sur l'évaluation du DCN, est acceptable.
- Les quelques cliniciens qui demanderaient l'analyse à des fins d'ajustement du débit de la perfusion ont suggéré un temps de réponse clinique de 2 à 4 h pour cette indication.

Dimension organisationnelle

- L'approvisionnement en pentobarbital est incertain.
- Le laboratoire demandeur affirme détenir l'expertise et les ressources pour réaliser l'analyse par HPLC-MS/MS proposée. Toutefois, sa capacité à respecter le temps de réponse clinique est incertaine lorsque les échantillons sanguins proviennent de l'extérieur.
- Selon les cliniciens consultés, advenant l'introduction de l'analyse au *Répertoire*, des valeurs de référence devraient être incluses dans le rapport pour soutenir l'interprétation des résultats.

Dimension socioculturelle

- Les guides de pratique clinique sur la prise en charge du status épileptique ou de l'HTIC ne prennent pas position sur le dosage sanguin du pentobarbital.
- Les lignes directrices sur la détermination du DCN indiquent qu'il est possible d'exclure l'effet confondant du pentobarbital sur l'évaluation clinique du DCN en connaissant sa concentration sanguine.

Dimension économique

- L'efficacité de l'analyse proposée ne peut être évaluée adéquatement étant donné qu'aucune donnée fiable ne permet de quantifier précisément les avantages pour la santé et les coûts.
- La diminution des coûts de soins intensifs associés au raccourcissement du délai de la déclaration du DCN par ce dosage demeure incertaine.
- L'introduction du test au *Répertoire* pourrait engendrer des coûts supplémentaires d'environ 13 000 \$ au cours des trois premières années pour 108 analyses. Les analyses de sensibilité réalisées montrent que l'impact net pourrait varier de 8 700 \$ à 21 900 \$.
- Le nombre d'analyses dépend de la disponibilité du pentobarbital.

Conclusion

RECOMMANDATION DE L'INESSS
À la lumière des constats dégagés par l'appréciation des cinq dimensions de la valeur des interventions, l'INESSS recommande au ministre d'introduire le dosage sanguin du pentobarbital par HPLC-MS/MS au <i>Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale</i> .
Précisions accompagnant la recommandation
L'INESSS précise toutefois de : ▪ Rechercher les solutions assurant le respect du temps de réponse clinique, quelle que soit la provenance des échantillons; ▪ S'assurer que l'analyse satisfait aux exigences de la norme ISO 15189.

SUMMARY

Pentobarbital Blood Determination by HPLC-MS/MS

Introduction

A request to introduce a new test into the *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (hereinafter referred to as the *Répertoire*) has been submitted to the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) by the *grappe* Montréal-Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (hereinafter referred to as the "applicant laboratory"). The MSSS mandated the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to reassess the relevance of including the blood determination of pentobarbital by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) into the *Répertoire*. INESSS's initial assessment in 2013 resulted in a refusal of introduction due to insufficient evidence supporting the clinical utility of the test.

Key Findings and Uncertainties

Populational dimension

- Pentobarbital is used as a treatment of last resort in a small number of patients with refractory status epilepticus or refractory intracranial hypertension (RICH) secondary to severe traumatic brain injury (TBI).
- According to the clinicians consulted, pentobarbital blood testing would primarily serve the purpose of shortening the time required to confirm death by neurological criteria (DNC), when the patient's condition is progressing towards a fatal outcome.
- Some of the clinicians consulted noted that the test could be used during infusion to help administer the minimal effective dose and potentially reduce cases of toxicity, particularly in children.

Clinical dimension

- In addition to other clinical parameters, assay results could be used to reduce the infusion rate, particularly when a supratherapeutic blood concentration (for the indication) is measured, according to one study.
- After stopping the infusion, the assay could also be used to demonstrate that the blood concentration of pentobarbital has dropped below the threshold at which the drug exerts a depressant effect on the central nervous system, according to the same study.

- Clinicians consulted agreed that the proposed turnaround time of less than 24 h, suggested by the applicant laboratory to rule out the confounding effect of pentobarbital on DNC assessment, is acceptable.
- The few clinicians who would use the assay for infusion rate adjustment suggested a clinical turnaround time of 2 to 4 h for this indication.

Organizational dimension

- The supply of pentobarbital is uncertain.
- The applicant laboratory claims to have the expertise and resources to perform the proposed HPLC-MS/MS analysis. However, its ability to meet the clinical turnaround time is uncertain when blood samples are sourced externally.
- Clinicians consulted indicated that, if the test is added to the *Répertoire*, reference values should be included in the report to support interpretation of the results.

Sociocultural dimension

- Clinical practice guidelines for the management of status epilepticus or RICH do not take a position on the pentobarbital blood assay.
- Guidelines for the determination of DNC indicate that the confounding effect of pentobarbital on clinical assessment of DNC can be ruled out if its blood concentration is known.

Economic dimension

- The cost-effectiveness of the proposed test cannot be adequately assessed, as no reliable data are available to accurately quantify its health benefits and costs.
- The reduction in intensive care costs associated with shorter DNC reporting by this assay remains uncertain.
- Introducing the test to the *Répertoire* could lead to additional costs of approximately \$13,000 over the first three years for 108 analyses. Sensitivity analyses show that the net impact could range from \$8,700 to \$21,900.
- The number of analyses performed depends on the availability of pentobarbital.

Conclusion

INESSS RECOMMENDATION
In light of the findings of the assessment of the five dimensions of value of interventions, INESSS recommends that the Minister include the pentobarbital blood determination by HPLC-MS/MS in the <i>Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale</i> .
Precisions accompanying the recommendation
However, INESSS recommends to: ▪ Seek solutions that ensure compliance with clinical turnaround times, regardless of the origin of the samples; ▪ Ensure the test meets the requirements of ISO 15189 standards.

SIGLES ET ACRONYMES

AAN	American Academy of Neurology
APhC	Association des pharmaciens du Canada
CHU SJ	Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine
DCN	Décès par critères neurologiques
EEG	Électroencéphalogramme
HTIC	Hypertension intracrânienne
HPLC-MS/MS	Chromatographie liquide de haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
PAS	Programme d'accès spécial – médicaments
TCC	Traumatisme crâniocérébral

INTRODUCTION

Une demande d'introduction d'une analyse au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé *Répertoire*) a été déposée au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) par la grappe Montréal – Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHU SJ), ci-après nommée « laboratoire demandeur ».

Le MSSS a confié à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) le mandat de réévaluer la pertinence d'introduire au *Répertoire* le dosage sanguin du pentobarbital par chromatographie liquide de haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (HPLC-MS/MS). La première évaluation, réalisée en 2013, s'était soldée par un refus d'introduction, en raison notamment du manque de données probantes soutenant l'utilité clinique de l'analyse [\[INESSS, 2013\]](#).

Les principaux renseignements soumis par le laboratoire demandeur sont présentés au [tableau 1](#).

Tableau 1 Description de la demande d'évaluation

Demandeur	Grappe Montréal – CHU SJ
Nom de l'analyse	Dosage sanguin du pentobarbital par HPLC-MS/MS
Objectif	Détermination quantitative du pentobarbital dans le sérum ou le plasma humain
Population visée	Personnes qui reçoivent une perfusion continue de pentobarbital comme traitement de dernière intention du status épileptique réfractaire ou de l'HTIC réfractaire, le plus souvent secondaire à un traumatisme crâniocérébral grave, y compris les patients dont l'état semble évoluer vers le DCN (indépendamment du potentiel de don d'organes)
Intervention proposée	Mesure du pentobarbital par HPLC-MS/MS réalisée à partir d'un protocole maison s'appuyant sur une méthodologie publiée [Yahya et Kyle, 2024]*
Comparateur[†]	Suivi clinique sans dosage sanguin du pentobarbital
Modalités et trajectoire des échantillons	Prélèvement sanguin effectué suivant la requête du clinicien Préparation (centrifugation, décantation et, s'il y a lieu, congélation) et transport de l'échantillon vers le laboratoire serveur
Temps de réponse	Inférieur à 24 h suivant la réception de l'échantillon au laboratoire

Valeur pondérée	118 par échantillon
Analyses prévues annuellement	36 analyses (12 patients) pour chacune des trois prochaines années.

CHU SJ : Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine; DCN : décès par critères neurologiques; HPLC-MS/MS : chromatographie liquide de haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem; HTIC : hypertension intracrânienne

* Aucune trousse homologuée par Santé Canada ne permet actuellement de déterminer la concentration sanguine de pentobarbital, contrairement au phénobarbital.

Le phénobarbital est un autre médicament de la classe des barbituriques. Son dosage sanguin figure déjà au *Répertoire* (procédure 30730). L'analyse est réalisée par immunoessai, à partir d'une des trousse homologuées par Santé Canada (n° 69760, 76860).

† La procédure 30620 du *Répertoire* – [barbituriques \(autre que bandelette\) \(automatisé\)](#) – n'a pas été retenue comme comparateur, puisqu'elle sert à détecter la présence de médicaments de la classe des barbituriques (y compris le pentobarbital) dans une matrice urinaire. Elle ne peut pas être employée pour répondre aux besoins des cliniciens exprimés à la section 1.2.

La démarche d'évaluation comprend une revue rapide de la documentation scientifique et de la littérature grise, une consultation des parties prenantes ainsi qu'une analyse de l'impact budgétaire. La méthodologie déployée pour réaliser cette évaluation est décrite à l'annexe A du document *Annexes complémentaires*.

1 DIMENSION POPULATIONNELLE

1.1 Population visée

Selon les cliniciens consultés, le dosage sanguin du pentobarbital serait demandé pour des patients (adultes et enfants) qui reçoivent une perfusion continue de pentobarbital comme traitement de dernière intention du status épileptique réfractaire ou de l'hypertension intracrânienne (HTIC) réfractaire, le plus souvent secondaire à un traumatisme crâniocérébral (TCC) grave. Ces patients se trouvent dans un état critique et sont pris en charge dans les unités de soins intensifs spécialisés des villes de Montréal et de Québec. Le nombre de patients traités par perfusion de pentobarbital varie selon les années, mais il ne dépasse généralement pas 25 personnes.

L'analyse serait demandée pour guider l'ajustement du débit de la perfusion – la quantité de médicament administrée par unité de temps, ajustée selon le poids du patient et exprimée en mg/kg/h. Chez les patients présentant un TCC grave dont l'état semble évoluer vers la mort cérébrale, l'analyse pourrait également être employée pour exclure l'effet confondant du pentobarbital sur l'évaluation clinique du décès par critères neurologiques (DCN).

1.1.1 Description du pentobarbital et des conditions cliniques visées

Pentobarbital

Le pentobarbital est un barbiturique sédatif. Depuis le retrait du produit du marché canadien, le médicament est accessible exclusivement par l'intermédiaire du Programme d'accès spécial (PAS) – médicaments de Santé Canada [CPhA, 2022]. Administré par voie intraveineuse, il traverse rapidement la barrière hématoencéphalique et exerce un effet dépressif sur le système nerveux central en moins de 15 minutes.

Le métabolisme du pentobarbital est hépatique et son élimination est faite par voie rénale. Lors d'une administration prolongée, le médicament tend à s'accumuler dans les tissus adipeux, ce qui ralentit son élimination et prolonge ses effets [Barberio *et al.*, 2012]. Chez l'adulte, sa demi-vie varie entre 15 et 50 heures en fonction de différents facteurs, notamment le poids, les atteintes hépatiques ou rénales, la dose administrée et la durée du traitement [Johnson et Sadiq, 2024].

La dose de charge recommandée se situe entre 5 et 15 mg/kg [Johnson et Sadiq, 2024]. La perfusion continue est ensuite ajustée entre 0,5 et 5 mg/kg par heure pour optimiser l'efficacité et réduire les cas de toxicité.

La fenêtre thérapeutique du pentobarbital est estimée entre 1 et 5 mcg/ml [Schulz *et al.*, 2020] et elle correspond à l'étendue des concentrations sédatives [Johnson et Sadiq, 2024]. Au-delà de 5 mcg/ml, le risque de survenue d'effets indésirables comme la dépression respiratoire et l'hypotension augmente. Sans ventilation assistée, soutien

hémodynamique ou maintien de la température corporelle, les concentrations supérieures à 10 mcg/ml peuvent être létales.

Status épileptique réfractaire

Le status épileptique représente une urgence neurologique grave, définie par une activité épileptique généralisée continue pendant plus de 30 minutes, ou par la survenue de deux crises épileptiques distinctes sans retour à l'état mental de référence entre les épisodes [McKenzie *et al.*, 2021]. Il requiert une prise en charge hospitalière rapide pour assurer la stabilité respiratoire et hémodynamique, mettre fin aux crises et en traiter la cause sous-jacente – certaines étiologies, comme la méningite, pouvant être mortelles.

Le status épileptique est considéré comme réfractaire lorsque les crises persistent malgré les traitements de 1^{re} et de 2^e intention. À ce stade, les patients sont généralement admis en unité de soins intensifs, où des agents anesthésiques comme le pentobarbital, le midazolam ou le phénobarbital sont administrés [McKenzie *et al.*, 2021]. Une enquête menée, entre autres, auprès de membres de la Canadian League Against Epilepsy indique que seulement 2 % des répondants choisissent le pentobarbital [Tantillo *et al.*, 2024].

Hypertension intracrânienne (HTIC) réfractaire secondaire

L'HTIC est une condition neurologique grave, souvent secondaire à des affections comme le TCC grave [Sharma *et al.*, 2024]. Elle requiert une surveillance continue et devient réfractaire si la pression intracrânienne reste élevée malgré les traitements initiaux, p. ex. entre 21 et 35 mm Hg durant 4 heures, entre 36 et 40 mm Hg durant 1 heure ou encore supérieure à 40 mm Hg durant 5 minutes [Dennis *et al.*, 2018].

La prise en charge de l'HTIC réfractaire repose sur une combinaison d'interventions pharmacologiques et non pharmacologiques, dont l'objectif est notamment de maintenir la pression intracrânienne sous 20 mm Hg [Dennis *et al.*, 2018].

Le pentobarbital est utilisé pour contrôler la pression intracrânienne [CPhA, 2022]. Une concentration sanguine entre 30 et 40 mcg/ml est d'ailleurs reconnue comme réduisant la pression intracrânienne [Johnson et Sadiq, 2024]. La littérature rapporte également que le pentobarbital induit un coma thérapeutique à des concentrations situées entre 20 et 50 mcg/ml.

Décès par critères neurologiques (DCN)

Le DCN représente 2 % des décès en milieu hospitalier [Walter, 2020] et 20 % des décès en unités de soins intensifs pédiatriques après un TCC grave [Kirschen *et al.*, 2019]. Puisque les patients chez qui il est constaté sont ventilés mécaniquement et que leur cœur bat encore, le DCN représente une circonstance permettant le prélèvement d'organes avec un minimum de lésions ischémiques.

Au Canada, la détermination du DCN repose sur une évaluation clinique démontrant : une absence de conscience (éveil, perception); une absence de réflexes du tronc

cérébral et de réponses motrices aux stimuli douloureux; et une absence de respiration spontanée (confirmée par test d'apnée) [Shemie *et al.*, 2023].

Deux conditions doivent être remplies pour procéder à l'évaluation du DCN. D'une part, l'évaluation ne peut être réalisée que chez les personnes présentant une lésion cérébrale dévastatrice suffisamment grave pour causer le décès [Shemie *et al.*, 2023]. D'autre part, tout facteur susceptible de compromettre la validité de l'évaluation doit avoir été exclu. Pour répondre à cette dernière condition, il s'avère notamment nécessaire de démontrer que le pentobarbital n'exerce plus d'effet dépressif sur le système nerveux central et ne supprime plus les réflexes du tronc cérébral. Cet impératif a été souligné par tous les cliniciens consultés.

1.1.2 Taille de la population visée

Les cliniciens consultés estiment que l'analyse concernerait un faible nombre de patients annuellement. Cette situation s'explique d'abord par la gravité du status épileptique réfractaire et de l'HTIC réfractaire, dont la prise en charge est assurée exclusivement dans des centres hospitaliers tertiaires ou quaternaires disposant d'unités de soins intensifs spécialisés. Ce faible nombre s'explique ensuite par la disponibilité d'autres traitements de dernière intention et par des enjeux d'approvisionnement récurrents en pentobarbital (section 3).

Les données issues de la littérature corroborent les perceptions exprimées par les cliniciens. Durant une période de 14 ans, dans un établissement américain de soins tertiaires et quaternaires, Humble et ses collaborateurs [2015] ont observé que 147 patients avaient fait l'objet d'au moins une demande de dosage sanguin du pentobarbital (dosages, moyenne $\pm$ écart-type : adultes, $3,8 \pm 2,2$; enfants : $4,4 \pm 4,0$). Bien que ces résultats proviennent d'un seul centre et datent d'environ de 10 ans, les cliniciens consultés ont jugé que les résultats observés en termes de nombre d'analyses par patient étaient transposables au contexte québécois.

1.2 Ampleur des besoins de santé non comblés

1.2.1 Suivi thérapeutique du pentobarbital sans dosage

Sans dosage, le suivi du pentobarbital repose principalement sur les manifestations cliniques de son efficacité et de sa toxicité. Plus précisément, les cliniciens consultés expliquent qu'ils ajustent le débit de la perfusion en fonction du tracé (*burst suppression*) sur l'électroencéphalogramme (EEG). Cette approche est recommandée par la plupart des autorités à travers le monde [Vignatelli *et al.*, 2024] et elle est jugée adéquate, chez les adultes, par les cliniciens consultés.

Au cours des consultations, les cliniciens intervenant auprès des enfants ont toutefois exprimé que l'approche actuelle présentait certaines limites, notamment en raison des variations interindividuelles des patients pédiatriques (taille, poids, métabolisme hépatique, fonction rénale). Chez les enfants, sans données sur les concentrations

sanguines réelles de pentobarbital, les cliniciens rencontrés expliquent qu'il devient complexe de déterminer si la dose minimale efficace est administrée pour produire l'effet recherché. Certains auteurs suggèrent d'ailleurs que les régimes de traitement actuels pourraient conduire à des concentrations toxiques, notamment chez les patients pédiatriques dont la fonction rénale est réduite [Ketharanathan *et al.*, 2023]. Dans le contexte du status épileptique réfractaire, d'autres auteurs estiment que les régimes utilisés entraînent des concentrations maximales théoriques neuf fois supérieures à celles requises pour contrôler les convulsions [Luchette *et al.*, 2023]. Ces résultats, reposant sur des simulations, doivent cependant être interprétés avec prudence.

1.2.2 Exclusion de l'effet confondant du pentobarbital sur l'évaluation clinique du DCN sans dosage

Pour exclure l'effet confondant potentiel du pentobarbital sur l'évaluation clinique du DCN, les cliniciens appliquent un temps d'attente d'au moins cinq demi-vies après l'arrêt de la perfusion [Transplant Québec, 2024; Greer *et al.*, 2023; Shemie *et al.*, 2023]. Bien qu'il soit recommandé de considérer une demi-vie moyenne de 22 heures chez l'adulte et de 26 ± 16 heures chez l'enfant [Greer *et al.*, 2023], l'obésité, la présence de dysfonctions rénales ou hépatiques et les interactions médicamenteuses obligent les cliniciens à allonger le délai d'attente requis [Shemie *et al.*, 2023]. Lorsqu'un patient reste dans un état d'inconscience et d'absence de respiration spontanée malgré l'application d'un temps d'attente, les cliniciens consultés expliquent qu'il devient complexe de distinguer le coma iatrogénique du DCN.

Chez les patients dont l'effet confondant du pentobarbital ne peut être complètement exclu, des examens auxiliaires validés, comme l'angiographie cérébrale des quatre vaisseaux, doivent alors être réalisés pour démontrer l'absence de perfusion sanguine cérébrale et, éventuellement, permettre de constater le DCN [Shemie *et al.*, 2023]. Si le dosage était disponible, il répondrait au besoin de raccourcir le délai pour constater le DCN car les examens auxiliaires n'auraient plus à être réalisés, sauf en présence d'autres facteurs de confusion. Puisque le dosage sanguin du pentobarbital offrirait une valeur objective pour évaluer si le médicament exerce encore un effet dépressif sur le système nerveux central, l'analyse répondrait également au besoin d'augmenter le niveau de confiance des cliniciens à l'égard de la validité du DCN.

2 DIMENSION CLINIQUE

2.1 Validité clinique

La validité clinique du dosage sanguin du pentobarbital par HPLC-MS/MS pourrait être définie comme étant le degré d'exactitude avec lequel le test parviendrait à distinguer deux états de santé, p. ex. distinguer les patients qui présentent un tracé de *burst suppression* sur l'EEG de ceux qui ne présentent pas l'effet thérapeutique recherché ou encore différencier les patients chez qui le pentobarbital exerce un effet dépressif sur le système nerveux central de ceux chez qui il n'exerce plus cet effet. Aucune étude de ce type n'a été repérée.

2.2 Utilité clinique

L'utilité clinique est définie comme étant le degré avec lequel l'analyse influe sur la prise en charge ou les résultats cliniques des patients. À cet égard, une étude de cohorte rétrospective a été repérée [Humble *et al.*, 2015]. Celle-ci avait pour objectif de documenter les décisions cliniques chez des adultes et enfants visés par au moins une demande de dosage sanguin de pentobarbital au cours de leur séjour dans un établissement américain de soins tertiaires et quaternaires, entre le 1^{er} janvier 1999 et le 11 novembre 2013. Les caractéristiques des participants sont présentées dans le [tableau 2](#).

Tableau 2 Caractéristiques des participants à l'étude d'Humble et ses collaborateurs [2015]

Caractéristiques cliniques et sociodémographiques	Adultes (N = 88)	Enfants (N = 59)
Sexe féminin, n (%)	39 (44,3 %)	28 (47,5 %)
Âge, moyenne $\pm$ écart-type	39,1 $\pm$ 15,4 ans	6,2 $\pm$ 6,0 ans
Indication pour le traitement par pentobarbital		
Pression intracrânienne élevée, n (%)	61 (69,3 %)	34 (57,6 %)
Activité épileptique (principalement le status épileptique), n (%)	19 (21,6 %)	20 (33,9 %)
Sédation, n (%)	0 (0 %)	4 (6,8 %)
Information non rapportée dans le dossier médical*, n (%)	8 (9,1 %)	1 (1,7 %)
Nombre d'interventions neurochirurgicales durant l'épisode de soins, moyenne	15,9	7,5
Nombre de patients décédés durant l'épisode de soins, n (%)	53 (60,2 %)	23 (39,0 %)

* Humble et ses collaborateurs [2015] expliquent que les données ont probablement été perdues lors du transfert du dossier médical papier au dossier médical électronique.

Utilité clinique du dosage pour l'ajustement du débit de la perfusion

Au cours des consultations, les cliniciens ont exprimé que le dosage pourrait servir à personnaliser le débit de la perfusion, lorsqu'il est utilisé en complément des paramètres cliniques déjà suivis, contribuant ainsi à optimiser l'effet clinique souhaité et réduisant les cas de toxicité. À cet égard, Humble et ses collaborateurs [2015] ont observé que les résultats du dosage sanguin du pentobarbital ont parfois servi à ajuster le débit de la perfusion, bien que les ajustements semblent avoir été majoritairement guidés par les paramètres cliniques (sans mention du résultat du dosage dans le dossier médical). Sur les 612 dosages recensés, 30 mesures (14 mesures chez 8 adultes; 16 chez 10 enfants) ont révélé une concentration supérieure à 50 mcg/ml, soit la concentration maximale recherchée pour induire un coma barbiturique. Dans la majorité des cas, les cliniciens ont pris la décision de réduire la perfusion (adultes : 6/8 patients; enfants : 8/10 patients). Deux adultes et un enfant chez qui la perfusion n'avait pas été réduite sont décédés. Toutefois, l'absence de groupe de comparaison ne permet pas d'évaluer si les décisions cliniques prises et le nombre de décès observé auraient été différents si le dosage n'avait pas été effectué.

Utilité clinique du dosage dans le contexte de l'évaluation du DCN

Aucune étude n'a été repérée qui aurait examiné l'effet du dosage sanguin du pentobarbital sur les avantages anticipés par les cliniciens, à savoir que le dosage pourrait raccourcir le délai requis pour constater le DCN, optimiser la gestion des lits et favoriser le don d'organes, particulièrement le don cardiaque, en comparaison avec les soins usuels (sans dosage).

Humble et ses collaborateurs [2015] ont rapporté que des concentrations sanguines de pentobarbital ont été consécutivement mesurées jusqu'à ce qu'une concentration inférieure à 5 mcg/ml soit observée chez 54,5 % des adultes ($n = 48/88$) et chez 39,0 % des enfants ($n = 23/59$). Cette concentration correspond à celle où le pentobarbital n'exerce plus d'effet confondant sur l'évaluation clinique du DCN [Greer *et al.*, 2023]. Les auteurs ont également observé que 24,5 % des adultes décédés ($n = 13/53$) et 21,7 % des enfants décédés ($n = 5/23$) étaient donneurs d'organes – sans spécifier si le don d'organes avait été fait à la suite d'un constat de DCN. L'absence de groupe de comparaison ne permet pas d'inférer que la situation aurait été différente si le dosage sanguin du pentobarbital n'avait pas été pratiqué.

2.3 Temps de réponse clinique

Le temps de réponse clinique proposé par le laboratoire demandeur pour le dosage sanguin du pentobarbital est de moins de 24 heures. La majorité des cliniciens rencontrés expriment que ce délai est acceptable pour exclure l'effet confondant du pentobarbital sur l'évaluation clinique du DCN. Toutefois, si l'analyse était demandée pour guider l'ajustement du débit de la perfusion, les cliniciens consultés mentionnent qu'un temps de réponse clinique de 2 à 4 heures serait requis.

3 DIMENSION ORGANISATIONNELLE

3.1 Obstacles et facilitateurs de l'implantation du test

Les données contextuelles recueillies suggèrent que l'implantation du dosage sanguin du pentobarbital par HPLC-MS/MS serait facilitée par différents facteurs. D'une part, le laboratoire demandeur détient l'expertise pour offrir des analyses par HPLC-MS/MS et dispose déjà de trois appareils. Le protocole d'analyse est déjà en place et le dosage est parfois réalisé sur demande. D'autre part, le volume anticipé des demandes est faible et contraint par la disponibilité d'autres traitements de dernière intention du status épileptique et l'HTIC réfractaires, ainsi que par des difficultés récurrentes d'approvisionnement en pentobarbital. À cet égard, les cliniciens consultés mentionnent ce qui suit :

- aucun fabricant ne commercialise le pentobarbital au Canada;
- les quantités maximales de pentobarbital pouvant être commandées doivent être autorisées par Santé Canada, puisque le médicament n'est accessible que par l'intermédiaire du PAS – médicaments;
- l'accès au pentobarbital est complexe parce que le médicament est une substance contrôlée en vertu du [Règlement fédéral sur les aliments et les drogues](#).

La hiérarchie proposée pour cette analyse est suprarégionale. Même si les données contextuelles suggèrent que le laboratoire demandeur a la capacité de répondre au nombre de demandes qui lui seraient faites annuellement, les consultations ont tout de même mis en lumière l'enjeu lié au transport des échantillons sanguins provenant de l'extérieur de la région immédiate de Montréal. Pour respecter le temps de réponse clinique, un service de transport par taxi pourrait être envisagé.

Enfin, pour faciliter l'adoption de l'analyse, les cliniciens consultés suggèrent d'inclure, dans le rapport de résultats, l'étendue des valeurs définissant la fenêtre thérapeutique et les concentrations toxiques du pentobarbital (selon l'indication) ainsi que la valeur permettant d'exclure son effet confondant sur l'évaluation clinique du DCN.

4 DIMENSION SOCIOCULTURELLE

4.1 Positions ou orientations d'organismes d'intérêt

4.1.1 Dosage sanguin du pentobarbital pour ajuster le débit de la perfusion

Les guides de pratique clinique sur le status épileptique [Vignatelli *et al.*, 2024; McKenzie *et al.*, 2021] et le TCC grave [Kochanek *et al.*, 2019; Carney *et al.*, 2016] ne mentionnent pas le dosage sanguin du pentobarbital comme stratégie d'ajustement de la perfusion. Cet élément a également été soulevé par les cliniciens consultés.

4.1.2 Dosage sanguin du pentobarbital pour exclure l'effet confondant potentiel du médicament sur l'évaluation clinique du DCN

L'American Academy of Neurology (AAN) recommande d'exclure tout facteur de confusion avant de procéder à l'évaluation clinique du DCN (grade A) et précise, à cet égard, que la concentration sanguine de pentobarbital doit être inférieure à 5 mcg/ml [Greer *et al.*, 2023]. Bien que cette position ne soit soutenue que par des études observationnelles, l'AAN attribue la plus grande force à cette recommandation. Elle adopte ainsi une approche conservatrice, s'assurant de réduire le risque de faux positifs – ce qui reviendrait à constater le DCN chez des patients sans lésion cérébrale dévastatrice suffisamment grave pour causer le décès.

Au Canada, les cliniciens doivent exclure tous les facteurs de confusion potentiels avant d'évaluer le DCN [Shemie *et al.*, 2023]. Il s'agit d'un « principe médical fondamental », soit un type d'orientation employé en raison des aspects médicaux, juridiques et éthiques de la détermination du DCN. Lorsque le dosage sanguin du pentobarbital est disponible, une concentration supratherapeutique est considérée comme confondante [Shemie *et al.*, 2023]. Le *World Brain Death Project*, un consensus international d'experts, applique une définition semblable [Greer *et al.*, 2020].

La liste des associations et sociétés souscrivant à ces recommandations est fournie dans le document *Annexes complémentaires*.

4.2 Avis d'agences d'évaluation des médicaments et des technologies de la santé

Aucun rapport d'agence d'évaluation des médicaments et des technologies de la santé sur la pertinence d'offrir une couverture publique pour le dosage sanguin du pentobarbital n'a été repéré au cours de la recherche de littérature.

5 DIMENSION ÉCONOMIQUE

5.1 Données issues de la documentation scientifique

Aucune étude évaluant l'efficacité du dosage sanguin du pentobarbital n'a été repérée. La documentation scientifique ne fournit donc pas d'orientation quant à la justification du coût de cette analyse par rapport à ses avantages cliniques.

5.2 Analyse de l'efficacité – INESSS

Selon les cliniciens consultés, le dosage sanguin du pentobarbital serait pertinent :

1) chez les patients pédiatriques, pour guider les ajustements du débit de la perfusion, en complément du suivi des paramètres cliniques (chez les adultes, le suivi de ces paramètres semble suffisant); et 2) chez les clientèles adultes et pédiatriques, pour exclure l'effet confondant du médicament sur l'évaluation du DCN, en remplacement ou en complément des examens auxiliaires (selon la situation).

Les cliniciens n'envisagent pas que le dosage pourrait remplacer des analyses figurant au *Répertoire*. Selon eux, son ajout permettrait possiblement d'optimiser le débit de la perfusion du pentobarbital ou de raccourcir les délais de constat du DCN. Cela pourrait conduire à une diminution des coûts, notamment lors de l'évaluation du DCN où le dosage permettrait de libérer des ressources coûteuses en soins intensifs. Cependant, aucune donnée permettant de quantifier ces avantages pour la santé n'a été repérée dans la documentation scientifique. Ainsi, l'INESSS ne peut évaluer l'efficacité du test dans le contexte québécois étant donné que ni les résultats cliniques ni les coûts ne peuvent être quantifiés adéquatement.

5.3 Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire prenant en considération les coûts liés à l'ajout potentiel du test de dosage sanguin du pentobarbital par HPLC-MS/MS au *Répertoire* a été réalisée. Les coûts sont projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du système de soins de santé québécois.

L'analyse présente le différentiel de coûts entre deux scénarios, soit : 1) le scénario *statu quo* selon lequel le test n'est pas introduit au *Répertoire*; et 2) un nouveau scénario selon lequel il y est ajouté. Elle repose sur des renseignements obtenus de diverses sources, dont l'étude d'Humble et ses collaborateurs [2015] et la consultation de cliniciens. Les principales hypothèses retenues sont :

- Le dosage sanguin du pentobarbital s'ajouterait aux standards de soins actuels et ne remplacerait aucune analyse actuellement inscrite au *Répertoire*.
- Considérant les enjeux d'approvisionnement du pentobarbital, il est estimé que les analyses seront réalisées chez 12 (10-20) patients annuellement au cours de chacune des trois prochaines années.

- Il est estimé qu'en moyenne 3 (2-4) analyses par patient seront nécessaires, ce qui correspond à 36 analyses pour chacune des trois prochaines années. Ce volume permettrait de répondre au besoin de la totalité des patients du système de santé public québécois.
- La valeur pondérée (VP) proposée par le laboratoire demandeur est de 118.
- Aucun coût lié à l'achat d'équipement n'a été pris en considération pour les raisons suivantes : 1) il est prévu que la réalisation du dosage du pentobarbital sera centralisée; et 2) le laboratoire soutenant la demande d'introduction possède déjà l'équipement nécessaire au dosage du pentobarbital par HPLC-MS/MS.
- L'analyse inclut les frais de transport liés aux envois intergruppes (80 %) dont la VP est de 4,4 (code 70002 au *Répertoire*).

Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire figurent au [tableau 3](#). Des analyses de sensibilité ont été réalisées afin de tenir compte de l'incertitude relative aux volumes.

Tableau 3 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire de l'introduction au *Répertoire* du dosage sanguin du pentobarbital par HPLC-MS/MS

	An 1	An 2	An 3	Total
Scénario <i>statu quo</i> : sans ajout au <i>Répertoire</i> du dosage sanguin du pentobarbital par HPLC-MS/MS				
Nombre d'analyses	0	0	0	0
Coûts	0 \$	0 \$	0 \$	0 \$
Nouveau scénario : ajout au <i>Répertoire</i> du dosage sanguin du pentobarbital par HPLC-MS/MS				
Nombre d'analyses	36	36	36	108
Coûts	4 374 \$	4 374 \$	4 374 \$	13 122 \$
Impact net*	4 374 \$	4 374 \$	4 374 \$	13 122 \$
Analyses de sensibilité[†]	Sur 3 ans, coûts les plus faibles			8 748 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés			21 870 \$

Les chiffres ayant été arrondis, leur somme peut ne pas correspondre au total indiqué.

HPLC-MS/MS : chromatographie liquide de haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem

* L'impact net correspond au différentiel du nouveau scénario et du scénario *statu quo*.

[†] Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour évaluer l'impact d'une variation du nombre de patients (10 à 20) et du nombre d'analyses par patients (2 à 4).

Selon les hypothèses retenues, l'introduction du dosage sanguin du pentobarbital par HPLC-MS/MS au *Répertoire* pourrait entraîner des dépenses supplémentaires d'environ 13 000 \$ pour le total des trois premières années. Il est estimé que 108 analyses seraient effectuées durant cette période. Les analyses de sensibilité réalisées montrent que les dépenses additionnelles liées à l'introduction au *Répertoire* du test permettant le dosage sanguin du pentobarbital pourraient varier d'environ 8 700 \$ à 21 900 \$ sur trois ans.

CONSTATS ET INCERTITUDES

Dim.	CONSTATS	INCERTITUDES
POPULATIONNELLE	- Le pentobarbital est utilisé comme traitement de dernière intention chez un faible nombre de patients présentant un status épileptique réfractaire ou une HTIC réfractaire secondaire à un TCC grave. - Pour les cliniciens consultés, le dosage sanguin du pentobarbital répondrait principalement au besoin de raccourcir les délais pour constater le DCN, lorsque l'état du patient évolue vers une issue fatale.	- Pour certains cliniciens consultés, le dosage pourrait également être demandé, pendant la perfusion, pour répondre au besoin d'administrer la dose minimale efficace et, potentiellement, réduire les cas de toxicité, en particulier chez les enfants. - Des concentrations cibles sont rapportées dans la littérature pour induire le coma thérapeutique ou réduire la pression intracrânienne, mais les données qui les soutiennent sont incertaines.
CLINIQUE	Validité clinique - Aucune étude portant sur la validité clinique du dosage sanguin du pentobarbital n'a été repérée. Utilité clinique - En complément des autres paramètres cliniques, les résultats du dosage pourraient servir à réduire le débit de la perfusion, particulièrement lorsqu'une concentration sanguine supratherapeutique (pour l'indication) est mesurée, selon une étude. - Après l'arrêt de la perfusion, le dosage pourrait servir à montrer que la concentration sanguine de pentobarbital est passée en-deçà du seuil où le médicament exerce un effet dépressif sur le système nerveux central, selon la même étude. Temps de réponse clinique - Les quelques cliniciens qui demanderaient l'analyse à des fins d'ajustement du débit de la perfusion ont suggéré un temps de réponse clinique de 2 à 4 h pour cette indication. - Le temps de réponse clinique inférieur à 24 h qui a été proposé par le laboratoire demandeur pour exclure l'effet confondant du pentobarbital sur l'évaluation du DCN est acceptable, selon les cliniciens consultés.	Utilité clinique - Sans études comparatives, l'impact du dosage sanguin du pentobarbital sur les décisions et résultats cliniques, le délai requis pour constater le DCN ou le nombre de donneurs d'organes, y compris de donneurs cardiaques, restent incertains. - La réalisation de nouvelles études pour répondre à ces questions semble peu probable, vu le faible nombre de patients traités par pentobarbital et les enjeux légaux et éthiques entourant le DCN.

Dim.	CONSTATS	INCERTITUDES
ORGANISATIONNELLE	- Le laboratoire demandeur affirme détenir l'expertise et les ressources pour réaliser l'analyse par HPLC-MS/MS proposée. - Selon les cliniciens consultés, des valeurs de référence devraient être incluses dans le rapport pour soutenir l'interprétation des résultats.	- L'approvisionnement en pentobarbital est incertain. - La capacité du laboratoire demandeur à respecter le temps de réponse clinique proposé est incertaine lorsque les échantillons sanguins proviennent de l'extérieur.
SOCIOCULTURELLE	- Les guides de pratique clinique sur la prise en charge du status épileptique ou de l'HTIC ne prennent pas position sur le dosage sanguin du pentobarbital. - Les lignes directrices sur la détermination du DCN indiquent qu'il est possible d'exclure l'effet confondant du pentobarbital sur l'évaluation clinique du DCN en connaissant sa concentration sanguine. - Aucun rapport d'AETMIS sur la pertinence d'offrir une couverture publique pour ce test n'a été repéré.	
ÉCONOMIQUE	- L'efficacité de l'analyse proposée ne peut être évaluée adéquatement étant donné qu'aucune donnée fiable ne permet de quantifier précisément les avantages pour la santé et les coûts. - L'introduction du test au <i>Répertoire</i> pourrait engendrer des coûts supplémentaires d'environ 13 000 \$ au cours des trois premières années pour 108 analyses. Les analyses de sensibilité réalisées montrent que l'impact net pourrait varier de 8 700 \$ à 21 900 \$.	- La diminution des coûts de soins intensifs associée au raccourcissement du délai de la déclaration du DCN par ce dosage est incertaine. - Le nombre d'analyses dépend de la disponibilité du pentobarbital.

AETMIS : Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé; CHU SJ : Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine; DCN : décès par critères neurologiques; Dim. : dimension; HPLC-MS/MS : chromatographie liquide de haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem; HTIC : hypertension intracrânienne; TCC : traumatisme crâniocérébral

CONCLUSION ET RECOMMANDATION

L'INESSS reconnaît la pertinence du dosage sanguin du pentobarbital par HPLC-MS/MS. Les considérations évoquées pour appuyer cette position sont, notamment, que :

- Chez les patients dont l'état évolue vers le décès par critères neurologiques (DCN), le dosage sanguin du pentobarbital pourrait permettre d'exclure l'effet confondant des concentrations résiduelles du médicament sur l'évaluation neurologique préalable au constat de DCN.
- Bien que les avantages potentiels demeurent incertains, l'utilisation du dosage pour constater le DCN pourrait contribuer à un meilleur usage des ressources en soins intensifs.
- Malgré les incertitudes entourant les concentrations sanguines cibles et les avantages cliniques engendrés par l'utilisation du dosage à des fins d'ajustement du débit de la perfusion, la disponibilité restreinte du médicament et le faible nombre de patients traités limitent le risque économique associé à l'introduction de l'analyse au *Répertoire*.

RECOMMANDATION DE L'INESSS

À la lumière des constats dégagés par l'appréciation des cinq dimensions de la valeur des interventions, l'INESSS recommande au ministre d'introduire le dosage sanguin du pentobarbital par HPLC-MS/MS au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*.

Précisions accompagnant la recommandation

L'INESSS précise toutefois de :

- Rechercher les solutions assurant le respect du temps de réponse clinique, quelle que soit la provenance des échantillons;
- S'assurer que l'analyse satisfait aux exigences de la norme ISO 15189.

RÉFÉRENCES

- Barberio M, Reiter PD, Kaufman J, Knupp K, Dobyns EL. Continuous infusion pentobarbital for refractory status epilepticus in children. *J Child Neurol* 2012;27(6):721-6.
- Belay ED, Bresee JS, Holman RC, Khan AS, Shahriari A, Schonberger LB. Reye's Syndrome in the United States from 1981 through 1997. *New England Journal of Medicine* 1999;340(18):1377-82.
- Canadian Pharmacists Association (CPhA). Barbiturates (mis à jour en 2014). Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques (CPS). Ottawa, ON : CPhA; 2022.
- Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GWJ, Bell MJ, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury. 4th Edition. Palo Alto, CA : Brain Trauma Foundation; 2016.
- Chapman J et Arnold JK. Reye Syndrome (updated 2023 July 4). Dans : StatPearls [Internet]. Treasure Island, FL : StatPearls Publishing; 2025. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526101>.
- Dennis BM, Patel MB, Hart H, Beavers J, Schmidt L, Atkinson L, Smith M. Pentobarbital Treatment Guidelines for Severe Traumatic Brain Injury. Nashville, TN : Vanderbilt University Medical Center, Division of Trauma and Surgical Critical Care; 2018.
- Greer DM, Kirschen MP, Lewis A, Gronseth GS, Rae-Grant A, Ashwal S, et al. Pediatric and Adult Brain Death/Death by Neurologic Criteria Consensus Guideline. *Neurology* 2023;101(24):1112-32.
- Greer DM, Shemie SD, Lewis A, Torrance S, Varelas P, Goldenberg FD, et al. Determination of Brain Death/Death by Neurologic Criteria: The World Brain Death Project. *JAMA* 2020;324(11):1078-97.
- Humble RM, Ehlers A, Pakalniskis BL, Morris C, Drees D, Kulhavy J, Krasowski MD. Therapeutic Drug Monitoring of Pentobarbital: Experience at an Academic Medical Center. *Ther Drug Monit* 2015;37(6):783-91.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Détection du pentobarbital par chromatographie liquide à haute performance (référence - 2013.02.009). Avis d'évaluation. Québec, QC : INESSS; 2013.
- Johnson A et Sadiq N. Pentobarbital (contenu mis à jour le 25 février 2024). Treasure Island, FL : StatPearls Publishing; StatPearls 2024.
- Ketharanathan N, Lili A, de Vries JMP, Wildschut ED, de Hoog M, Koch BCP, de Winter BCM. A Population Pharmacokinetic Model of Pentobarbital for Children with Status Epilepticus and Severe Traumatic Brain Injury. *Clin Pharmacokinet* 2023;62(7):1011-22.

- Kirschen MP, Francoeur C, Murphy M, Traynor D, Zhang B, Mensinger JL, et al. Epidemiology of Brain Death in Pediatric Intensive Care Units in the United States. *JAMA Pediatr* 2019;173(5):469-76.
- Kochanek PM, Tasker RC, Carney N, Totten AM, Adelson PD, Selden NR, et al. Guidelines for the Management of Pediatric Severe Traumatic Brain Injury, Third Edition: Update of the Brain Trauma Foundation Guidelines. *Pediatric Critical Care Medicine* 2019;20(3S)
- Luchette M, LaRovere K, Au CC, Tasker RC, Akhondi-Asl A. Pharmacokinetic Modeling of Optimized Midazolam and Pentobarbital Dosing Used in Treatment Protocols of Refractory Status Epilepticus. *Pediatric Critical Care Medicine* 2023;24(1):51-5.
- McKenzie KC, Hahn CD, Friedman JN. Emergency management of the paediatric patient with convulsive status epilepticus. *Paediatr Child Health* 2021;26(1):50-66.
- Schulz M, Schmoldt A, Andresen-Streichert H, Iwersen-Bergmann S. Revisited: Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 1100 drugs and other xenobiotics. *Critical Care* 2020;24(1)
- Sharma S, Hashmi M, Davidson C, Kumar A. Intracranial Hypertension Dans : StatPearls. Treasure Island, FL : StatPearls Publishing; 2024. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507811/>.
- Shemie SD, Wilson LC, Hornby L, Basmaji J, Baker AJ, Bensimon CM, et al. A brain-based definition of death and criteria for its determination after arrest of circulation or neurologic function in Canada: a 2023 clinical practice guideline. *Can J Anaesth* 2023;70(4):483-557.
- Tantillo G, Davis N, Granstein J, Yoo JY, Agarwal P, Reilly K, et al. Provider Experience With the Use of Ketamine for Refractory Status Epilepticus. *Clin Neuropharmacol* 2024;47(2):37-43.
- Transplant Québec. Guide de détermination du décès par critères neurologiques (DCN). Québec : Transplant Québec; 2024.
- Truog RD, Pope TM, Jones DS. The 50-Year Legacy of the Harvard Report on Brain Death. *Jama* 2018;320(4):335-6.
- Vignatelli L, Tontini V, Meletti S, Camerlingo M, Mazzoni S, Giovannini G, et al. Clinical practice guidelines on the management of status epilepticus in adults: A systematic review. *Epilepsia* 2024;65(6):1512-30.
- Walter K. Brain Death. *JAMA* 2020;324(11):1116.
- Yahya HA et Kyle PB. Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry for Quantitation of Serum Pentobarbital. *Methods Mol Biol* 2024;2737:397-404.

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

Québec 

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

