

La sédation en réanimation

Jean-Michel Constantin

Pôle de médecine périopératoire

CHU (Clermont-Ferrand)

Les thérapeutiques mises en place en Réanimation (ventilation mécanique, immobilisation, drain, cathéter,...) sont sources d'inconfort et de douleur pour les patients. La sédation, est définie comme l'ensemble des techniques pharmacologiques ou non pharmacologiques permettant d'améliorer le confort et de diminuer la douleur des patients. Cependant, la sédation est une arme à double tranchant qui comporte de nombreux effets secondaires tels que l'hypotension artérielle, la dépression respiratoire, la mise au repos des muscles, les dysfonctions cognitives,... Depuis plus d'une dizaine d'années, les stratégies basées sur une diminution des niveaux de sédation ainsi que sur la mise en place de protocoles et d'algorithmes permettant aux équipes soignantes de gérer la sédation avec un niveau le plus bas possible ont fait la preuve de leur efficacité. L'ensemble de ces données, a donné lieu à la conférence de consensus SFAR-SRLF de 2008 qui précisait les modes de gestion de la sédation en réanimation.

La mise en place d'un **protocole d'analgésie et de sédation** est un élément fondamental dans la prise en charge des patients. Il a montré qu'il pouvait améliorer le confort et l'analgésie des patients mais aussi diminuer considérablement les effets secondaires. La mise en place d'un protocole de sédation demande certains pré-requis.

1. Evaluation quotidienne du niveau de sédation cible

En dehors des patients en SDRA à la phase initiale ou des patients cérébrolésés avec hypertension intracrânienne, il n'existe pas d'indication vraie à une sédation profonde. Il est donc fondamental, dès la mise en œuvre de la sédation, de rechercher le niveau de sédation le plus bas possible accompagné d'une analgésie efficace. Des données récentes suggèrent qu'il n'est pas nécessaire de faire un arrêt quotidien de la sédation mais qu'il est par contre nécessaire de réévaluer au moins une fois par jour le niveau de sédation cible. De plus, cette évaluation doit être la plus précoce possible, l'existence d'une sédation profonde même de courte durée semble être associée avec un pronostic péjoratif.

2. Mise en place de l'algorithme

Le principe simple de l'algorithme est de diminuer la posologie en cas de cible de sédation dépassée et de l'augmenter dans le cas contraire. On peut ajouter qu'en cas de cible de sédation profonde, il serait nécessaire de diminuer systématiquement la posologie pour rechercher une posologie minimale efficace. En effet, un patient Ramsay 6 ou RASS -5 serait peut-être à Ramsay 7 ou RASS -6 si ces échelles permettaient de différencier des états de sédation encore plus profonds. L'ajustement de la posologie au plus près des besoins cliniques du patient permet d'éviter un surdosage et son corollaire, un retard de réveil, de sevrage ventilatoire et peut-être aussi des dysfonctions cognitives. Il est recommandé d'utiliser des échelles cliniques valides et utilisables en pratique pour que les médecins prescripteurs utilisent le même langage que les infirmier/ères. En dehors du score ATICE, peu d'algorithmes publiés utilisent un score d'évaluation valide de la douleur chez le patient sédaté, contrairement aux échelles de sédation (vigilance). Un algorithme basé sur le RASS et le BPS peut être proposé ([figure 1](#)). La faisabilité de cet algorithme à 2 entrées a été démontrée par une équipe travaillant avec un ratio de 1 infirmier/ère pour 2,5 patients. En effet, l'utilisation des médicaments de la SA était plus fréquemment adaptée que par une équipe canadienne avec un ratio de 1 :1 utilisant un algorithme basé uniquement sur le RASS. Un algorithme utilisant une évaluation valide de la douleur est d'autant plus recommandable que l'évaluation de la douleur serait associée à un meilleur pronostic en réanimation.

Plusieurs études ont montré un impact positif des algorithmes de SA sur le pronostic. D'autres études n'ont pas montré de bénéfice à l'utilisation d'un algorithme. Dans ces études, le plus souvent non européennes, les infirmier/ères travaillaient avec un ratio de 1 :1 et avaient un haut niveau de spécialisation en soins intensifs et adaptaient elles-mêmes les posologies de la sédation sans algorithme. Il s'agit d'un point important soulignant que l'algorithme devrait être compris comme un minimum qualité, d'autant plus utile qu'un service fonctionnerait avec des infirmier/ères peu expérimentées et/ou en sous-effectif, et/ou avec un turn over important de l'équipe, etc. D'autre part, ces études négatives n'ont pas apporté la preuve que l'algorithme était réellement utilisé. Une étude a montré que la mise en place d'un algorithme de SA n'était pas obligatoirement suivi de son application.

Ainsi, sans changer l'algorithme, la visite quotidienne d'un pharmacien permettait de s'assurer de la bonne réalisation de l'algorithme et de diminuer significativement la durée de ventilation et la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital. Par conséquent, l'utilisation des algorithmes de SA semble incontournable mais nécessiterait un consensus au sein de l'équipe. Des groupes de travail pluridisciplinaires (ide, as, kiné, médecin) pourraient permettre une meilleure compréhension et maîtrise de l'algorithme et des échelles cliniques par l'équipe médicale et paramédicale.

3. Quel médicament pour la sédation ?

Les conclusions de la conférence de consensus étaient que le choix de la molécule pour l'analgésie ou pour l'hypnose était peu relevant par rapport à la mise en place d'un algorithme pluriquotidienne du niveau de sédation et d'analgésie. Néanmoins, lorsque ces pré-requis sont mis en place, il est probable que le choix des molécules utilisées puissent influencer le devenir des patients.

3.1. Les analgésiques

Peu d'études ont évalué l'intérêt d'une approche analgésique multimodale en réanimation. Si l'étude DOLOREA montrait que les **analgésiques non morphiniques** étaient associés aux **morphiniques** chez 35% des patients, il s'agissait du paracétamol dans 88% des cas. Les morphiniques les plus utilisés en France sont le **fentanyl** et le **sufentanil** qui n'ont pas ou peu, contrairement à la morphine, de métabolites actifs s'éliminant lentement en cas d'insuffisance rénale. Certains experts suggèrent que l'utilisation du sufentanil pourrait être conseillée en réanimation compte tenu entre autres d'une demi-vie d'élimination plus courte. Néanmoins, les demi-vies d'élimination du fentanyl et du sufentanil augmentent toutes les 2 avec la durée d'administration et aucune étude clinique n'a comparé ces 2 morphiniques en réanimation sur la durée de sevrage ventilatoire et le pronostic. L'analyse post-hoc de l'étude DOLOREA montrait que les patients évalués pour la

douleur à j2 et qui recevaient plus fréquemment du fentanyl selon les habitudes du service, avaient une durée de ventilation et une durée de séjour plus courtes que les patients qui n'étaient pas évalués pour la douleur, et qui recevaient eux plus fréquemment du sufentanil. Ceci renforce le principe que l'administration rationnelle de la SA est probablement plus importante que le choix de la molécule en ce qui concerne le fentanyl et le sufentanil. L'**alfentanil** et le **réfentanil** sont des morphiniques ayant un délai d'action et une demi-vie d'élimination très courts. L'utilisation du réfentanil est croissante dans les réanimations françaises, contrairement à l'alfentanil qui est très peu utilisé en dehors de l'analgésie pour des procédures ponctuelles. Il existe une variation inter et intra-individuelle importante du métabolisme de l'alfentanil. Plusieurs études ont comparé le réfentanil, à la morphine, au fentanyl ou au sufentanil, associé soit au midazolam, soit au propofol, avec des résultats discordants sur la durée de sevrage ventilatoire. Outre le choix du morphinique utilisé dans le groupe contrôle et de l'hypnotique associé, les études diffèrent aussi quant à la durée de SA et de l'algorithme d'administration. L'utilisation du réfentanil peut être associée à des délais de sevrage ventilatoire plus courts, surtout pour des durées de SA de plusieurs jours. En ce qui concerne l'algorithme d'administration, plusieurs études ont comparé le réfentanil utilisé seul en première intention (sédation basée sur l'analgésie) à un morphinique conventionnel associé systématiquement au midazolam ou au propofol (protocole de sédation basé sur l'hypnotique). L'utilisation d'un hypnotique pouvait être évitée chez 30-65% des patients dans le groupe sédation basée sur l'analgésie par réfentanil et était associée à des durées de sevrage ventilatoire plus courtes.

Le réfentanil s'administre uniquement en continu et jamais en bolus, l'analgésie ponctuelle est assurée par doublement de la vitesse d'administration, alors que les autres morphiniques s'administrent comme les hypnotiques intraveineux, en continu avec recours possible à des bolus. Enfin, des syndromes de sevrage sévères ont été rapportés à l'arrêt du réfentanil suggérant qu'il soit nécessaire de le sevrer très progressivement et/ou en association avec d'autres morphiniques.

3.2. Les hypnotiques

Les hypnotiques les plus utilisés en Réanimation sont le midazolam et le propofol. Si les benzodiazépines ont été pendant très longtemps les molécules de choix en Réanimation, leurs propriétés pharmacocinétiques approximatives, et leur association franche au risque de délirium ont fait préférer depuis quelques années le propofol. Plus récemment, l'arrivée de la dexmedetomidine dans ce contexte de sédation légère soulève un enthousiasme certain, appuyé par des arguments scientifiques forts.

La dexmedetomidine est un agoniste sélectif des récepteurs α_2 -adrénergiques de courte durée d'action. Le principal effecteur cellulaire de la stimulation des récepteurs α_2 est une activation des protéines G_i couplées négativement à l'adénylate cyclase même si d'autres mécanismes de transduction cellulaire ont été rapportés. Ses principales caractéristiques pharmacocinétiques sont les suivantes : demi-vie de distribution ($t_{1/2\alpha}$ de 6 minutes, demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2\beta}$ entre 1,9h et 2,5 h, un métabolisme hépatique, l'absence d'accumulation pour un traitement allant jusqu'à 14 jours. Plusieurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques la distinguent avantageusement de la clonidine dont la structure chimique est proche ([figure 1](#)). La clonidine est un médicament de longue durée d'action, 6 fois moins sélectif des récepteurs α_2 adrénergiques que la dexmedetomidine et dont l'efficacité en termes de pratiques de sédation en réanimation n'a jamais fait l'objet d'études comparatives. L'arrêt de son administration est fréquemment suivi d'un rebond hypertensif. La dexmedetomidine et la clonidine agissent sur le système nerveux central en inhibant l'activité des neurones noradrénergiques localisés dans le locus ceruleus, provoquant par ce mécanisme la perte de conscience. Ce sont des médicaments sédatifs et analgésiques, qui sont dépourvus d'effets dépresseurs respiratoires cliniquement significatifs. Ils exercent des effets sympatholytiques puissants avec une diminution obligatoire de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque à dose thérapeutique. Ces effets hémodynamiques restent modérés pour des posologies habituelles (0,2-1,4 $\mu\text{g/kg/h}$). Cet agent a obtenu l'autorisation de mise sur le marché en Europe en octobre 2011 pour « la sédation en USI (Unité de

Soins Intensifs) chez l'adulte nécessitant un état de sédation pas plus profond que celui permettant une réponse à un stimulus verbal (correspondant à un score de 0 à 3 sur l'échelle de vigilance-agitation de Richmond (RASS). » ([figure 1](#)).

Les effets des alpha2 agonistes sur le système nerveux central sont uniques et remarquables au sein de tous les agents de sédation. Sur le plan expérimental, la dexmedetomidine est un neuroprotecteur très puissant vis-à-vis de l'agression dans des modèles d'excitotoxicité cérébrale. C'est le seul agent anesthésique avec le xénon pour lequel aucune neurotoxicité (apoptose) in vitro n'a été mise en évidence. Un avantage majeur de la dexmedetomidine sur les autres agents de sédation (benzodiazépines et propofol) est la possibilité d'un éveil immédiat à la stimulation verbale, avec communication du patient et même réalisation d'épreuves cognitives sophistiquées. Il existe donc là un avantage majeur potentiel pour cet agent en matière de sédation coopérative, par rapport aux autres agents de sédation pour lesquels l'administration doit impérativement être interrompue pour être certain d'obtenir les conditions d'un test de réveil, alors que ceci est possible à tout instant sous perfusion continue de dexmedetomidine. On voit également les bénéfices possibles de cet agent pour faciliter le sevrage de la ventilation mécanique chez certains patients, mais les études appropriées restent à faire dans ce domaine.

Modalités d'administration, principales indications validées, avantages et limites :

La dexmedetomidine est un puissant sympatholytique qui doit être administré exclusivement en perfusion continue et sans dose de charge afin d'éviter des effets hypotenseurs et bradycardisants pouvant aboutir à des situations critiques irréversibles. La dilution recommandée par le laboratoire (4 µg/ml) est compliquée à mettre en pratique, mais c'est celle qui est présente sur la fiche technique du produit. D'autres dilutions plus simples ont été utilisées sans problème (2 ampoules de 200 µg dans 40 ml, soit 10 µg/ml). A cette dilution, pour un homme de 70 kg, une vitesse de la vitesse de perfusion de 7 ml/h indique une posologie de 0.1 µg/kg/h. La posologie d'attaque est de 0.7µg/kg/h et peut être titrée entre 0.2 et 1.4 µg/kg/h en fonction du score RASS. Les contre-indications absolues à l'usage de la dexmedetomidine sont l'insuffisance hépatique sévère, un bloc auriculo-ventriculaire de haut degré non appareillé, une hypovolémie non contrôlée. Le produit doit être

soigneusement titré chez les sujets âgés, à fonction VG altérée, chez les sujets présentant une dysautonomie, afin d'éviter une hypotension et une bradycardie nécessitant une intervention pharmacologique. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale. Plusieurs essais prospectifs multicentriques randomisés ont montré que la durée de sédation passée à un niveau cible (score RASS entre -2 et +1) était équivalente avec la dexmedetomidine par rapport à un comparateur (midazolam, lorazépam, propofol). Dans deux de ces essais, un bénéfice en termes de réduction de la durée de ventilation mécanique, des jours de coma et de delirium en objectifs secondaires ont été mis en évidence. Dans l'essai européen, le comportement des patients sédatisés par dexmedetomidine a été jugé significativement plus coopératif par les personnels soignants. Certaines données préliminaires suggèrent que la dexmedetomidine améliore la qualité et la quantité de sommeil des patients de réanimation. Les effets neuroprotecteurs expérimentaux, anti inflammatoires, et la relative préservation du sommeil pourraient fournir des éléments d'explication à la réduction de la prévalence du delirium induite par la dexmedetomidine. Il n'existe pas de données cliniques publiées permettant d'établir la sécurité d'utilisation et encore moins le bénéfice de la dexmedetomidine chez le cérébrolésé aigu, notamment le traumatisé crânien grave avec hypertension intracrânienne. De très nombreuses séries de taille modeste ou des cas cliniques ont fait état de l'utilisation de la dexmedetomidine en anesthésie, notamment pour la sédation en anesthésie pédiatrique en dehors du bloc opératoire (IRM). Ces indications se situent hors de l'AMM européenne et ne peuvent faire l'objet de recommandations pour la pratique dans cette revue.

4. Conclusion

Les bonnes pratiques de la sédation en réanimation ont considérablement évolué en 10 ans. Il est maintenant unanimement reconnu que le niveau de sédation d'un patient non cérébrolésé sous ventilation mécanique doit être modéré à léger en dehors de cas particuliers comme le traumatisme crânien grave ou certains syndromes de détresse respiratoire aiguë sévères. Plus récemment, la participation active du patient à ses soins («sédation coopérative») sous forme de physiothérapie

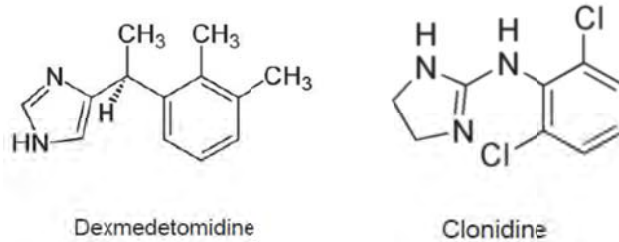
ou de modalités favorisant l'éveil a montré son efficacité sur la réduction de la durée de ventilation mécanique et la survenue d'un delirium. Les nouvelles recommandations américaines ont même supprimé de leur intitulé le mot « sédation » pour le remplacer par « contrôle de la douleur, de l'agitation et du delirium ». L'altération des fonctions cognitives à distance d'un séjour en réanimation survient aussi bien chez les sujets jeunes qu'âgés, avec une sévérité particulière dans cette dernière sous-population. Il a été montré récemment que le delirium (prédicteur de mortalité à 6 mois chez les patients sous ventilation mécanique) était également un prédicteur de survenue de ces séquelles cognitives. La combinaison de ces séquelles physiques et cognitives contribue à l'altération de la qualité de vie après la réanimation. Les agents de sédation ont été longtemps considérés à tort comme neuroprotecteurs, avant tout du fait de leur capacité à diminuer la consommation cérébrale en oxygène. De nombreuses données récentes suggèrent au contraire que certains peuvent être à l'origine de delirium, et donc possiblement de séquelles cognitives à plus long terme. Le traitement pharmacologique du delirium constitué en réanimation n'a pas fait la preuve de son efficacité, au contraire des programmes de réhabilitation. Les recommandations américaines récentes n'hésitent pas à proposer la dexmedetomidine ou le propofol, et non plus une benzodiazépine, comme agent de première intention quand une sédation est jugée nécessaire. Cependant, la dexmedetomidine se distingue de tous les autres agents, y compris la clonidine, du fait de données suggérant son impact favorable en termes de devenir du patient et de mortalité, notamment dans le contexte périopératoire.

Bibliographie

- **Les nouveautés en sédation-analgésie** G. Chanques*, S. De Lattre. SFAR 2010
- **La dexmedetomidine : une révolution dans la sédation ?** Marie-Pierre Dilly, Jean Mantz. SFAR 2014

Figure 1

Structures de la dexmedetomidine et de la clonidine.



[Retour au texte](#)