



Agents halogénés en réanimation

Une nouvelle approche de la sédation



Retour d'expérience
en réanimation chirurgicale





Agents halogénés en réanimation

Une nouvelle approche de la sédation



Retour d'expérience
en réanimation chirurgicale



CONFÉRENCES DE CONSENSUS

**Conférence de consensus commune (SFAR-SRLF) en
réanimation
Sédation-analgésie en réanimation
(nouveau-né exclu)[☆]**



En dehors du SDRA et de l'HTIC ...

... Pas d'indication à une sédation profonde

Chaque service devrait disposer

d'un protocole écrit de sédation - analgésie

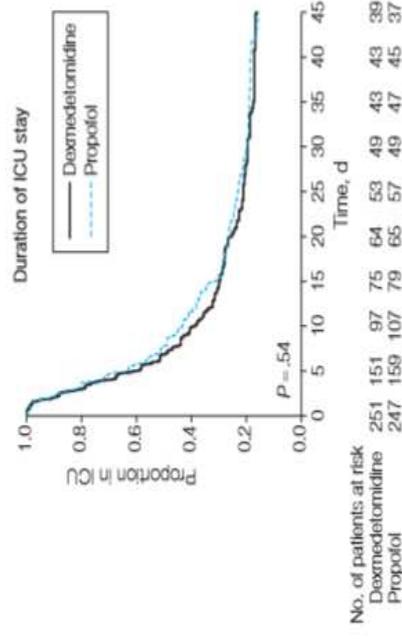
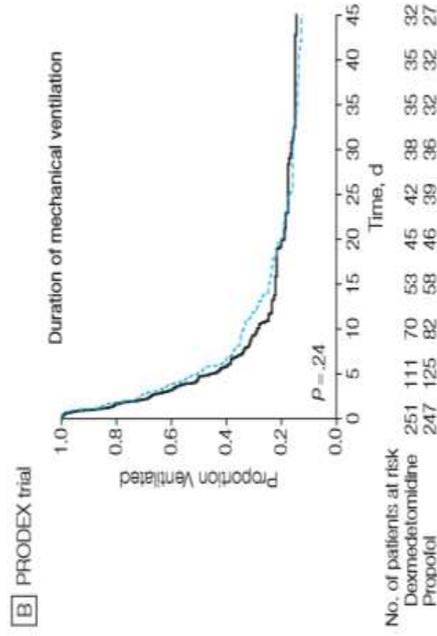
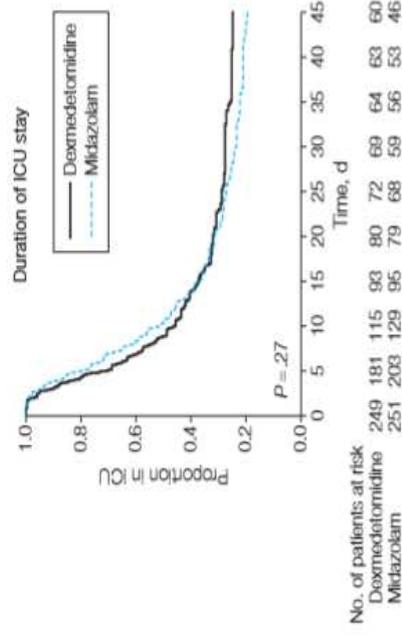
Peu importe les molécules, du moment que l'on dispose

de moyens d'évaluation et d'un algorithme écrit ...

Dexmedetomidine vs Midazolam or Propofol for Sedation During Prolonged Mechanical Ventilation

Two Randomized Controlled Trials

JAMA



Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit

Official Journal of the Society of Critical Care Medicine

June 2013 • Volume 47 • Number 6

Critical Care Medicine

Recommandations pour le choix d'un hypnotique

Le choix du propofol ou du midazolam n'a pas de pertinence clinique sur la durée de ventilation mécanique.

Si le propofol est utilisé, il faut probablement en limiter l'administration à une durée inférieure à 48 heures et à des doses inférieures à 5 mg kg⁻¹ par heure.

Le propofol est contre-indiqué en sédation continue chez l'enfant de moins de 15 ans.

...ation strategies using nonbenzodiazepines (either propofol or dexmedetomidine) are preferred over sedation with benzodiazepines (either midazolam or lorazepam).

Despite the apparent advantages in using either propofol or dexmedetomidine over benzodiazepines for ICU sedation, benzodiazepines remain important for managing agitation in ICU patients, especially for treating anxiety, seizures, and alcohol or benzodiazepine withdrawal. Benzodiazepines are also important when deep sedation, amnesia, or combination therapy to reduce the use of other sedative agents is required

Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit

Sedatives can be titrated to maintain either light (i.e., patient is arousable and able to purposefully follow simple commands) or deep sedation (i.e., patient is unresponsive to painful stimuli). Multiple studies have demonstrated the negative consequences of prolonged, deep sedation, and the benefits of maintaining lighter sedation levels in adult ICU patients (10, 14, 15, 20, 158). The use of sedation scales, sedation protocols designed to minimize sedative use, and the use of nonbenzodiazepine medications are associated with improved ICU patient outcomes, including a shortened duration of mechanical ventilation, ICU and hospital LOS, and decreased incidences of delirium and long-term cognitive dysfunction (7–10, 12, 13, 18, 19, 159–162).

8. Arias-Rivera S, Sánchez-Sánchez Mdel M, Santos-Díaz R, et al: Effect of a nursing-implemented sedation protocol on weaning outcome. *Crit Care Med* 2008; 36:2054–2060
9. Brattebe G, Hofoss D, Flaatten H, et al: Effect of a scoring system and protocol for sedation on duration of patients' need for ventilator support in a surgical intensive care unit. *BMJ* 2002; 324:1386–1389
10. Brook AD, Ahrens IS, Schaiff R, et al: Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999; 27:2609–2615
11. De Jonghe B, Bastuji-Garn S, Fangio P, et al: Sedation algorithm in critically ill patients without acute brain injury. *Crit Care Med* 2005; 33:120–127
12. Quenot JP, Ladoire S, Devoucoux F, et al: Effect of a nurse-implemented sedation protocol on the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2007; 35:2031–2036
13. Robinson BR, Mueller EW, Henson K, et al: An analgesia-delirium-sedation protocol for critically ill trauma patients reduces ventilator days and hospital length of stay. *J Trauma* 2008; 65:517–526
14. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al: Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): A randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:126–134
15. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, et al: Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342:1471–1477
16. Mehta S, Bury L, Martinez-Motta JC, et al: Canadian Critical Care Trials Group: A randomized trial of daily awakening in critically ill patients managed with a sedation protocol: A pilot trial. *Crit Care Med* 2008; 36:2092–2099
17. Adam C, Rosser D, Manji M: Impact of introducing a sedation management guideline in intensive care. *Anaesthesia* 2006; 61:260–263
18. Bucknall TK, Manias E, Pressnell JF: A randomized trial of protocol directed sedation management for mechanical ventilation in an Australian intensive care unit. *Crit Care Med* 2008; 36:1444–1450
19. Elliott P, McKinley S, Aitken LM, et al: The effect of an algorithm-based sedation guideline on the duration of mechanical ventilation in an Australian intensive care unit. *Intensive Care Med* 2006; 32:1506–1514

An Analgesia-Delirium-Sedation Protocol for Critically Ill Trauma Patients Reduces Ventilator Days and Hospital Length of Stay

Variable	Control Group (N = 61)	Protocol Group (N = 58)	<i>P</i>
Duration of mechanical ventilation (d)			0.027
Median	3.2	1.2	
Interquartile range	1.0–12.9	0.5–3.0	
28 Ventilator-free (d)			0.007
Median	22.8	26.4	
Interquartile range	10.5–26.9	13.9–27.4	
ICU length of stay (d)			0.21
Median	5.9	4.1	
Interquartile range	2.3–18.2	2.5–8.3	
Hospital length of stay (d)			0.036
Median	18	12	
Interquartile range	10–27	7–17	

An Analgesia-Delirium-Sedation Protocol for Critically Ill Trauma Patients Reduces Ventilator Days and Hospital Length of Stay

Table 3 Study Group Use of Fentanyl and Opiate (Morphine) Equivalents, Propofol, Lorazepam and Haloperidol

Pharmacotherapy	Control Group (N = 61)	Protocol Group (N = 58)	Difference (95% CI)	P
Analgesia				
Fentanyl infusions, n (%)	52 (86)	55 (95)		0.153
Fentanyl (μg), (mean ± SD)	23,092 (±35,049)	14,195 (±27,686)	8,897 (-2,608 to 20,402)	0.128
Opiate equivalents, (μg), (mean ± SD)	2,465 (±1,242)	1,641 (±1,250)	824 (371 to 1,276)	<0.001
Sedation				
Propofol infusions, n (%)	49 (81)	52 (90%)		0.245
Propofol, (μg), (mean ± SD)	19,232 (±22,477)	10,057 (±14,616)	9,175 (2,253 to 16,096)	0.01
Lorazepam infusions, n (%)	24 (39)	8 (16)		0.003
Lorazepam, (μg), (mean ± SD)	356 (±742)	249 (±967)	107 (-205 to 419)	0.50
Anti-delirium				
Haloperidol, n (%)	20 (31)	26 (45)		0.246
Haloperidol, (μg), (mean ± SD)	34 (±36)	157 (±394)	-123 (-301 to 56)	0.172



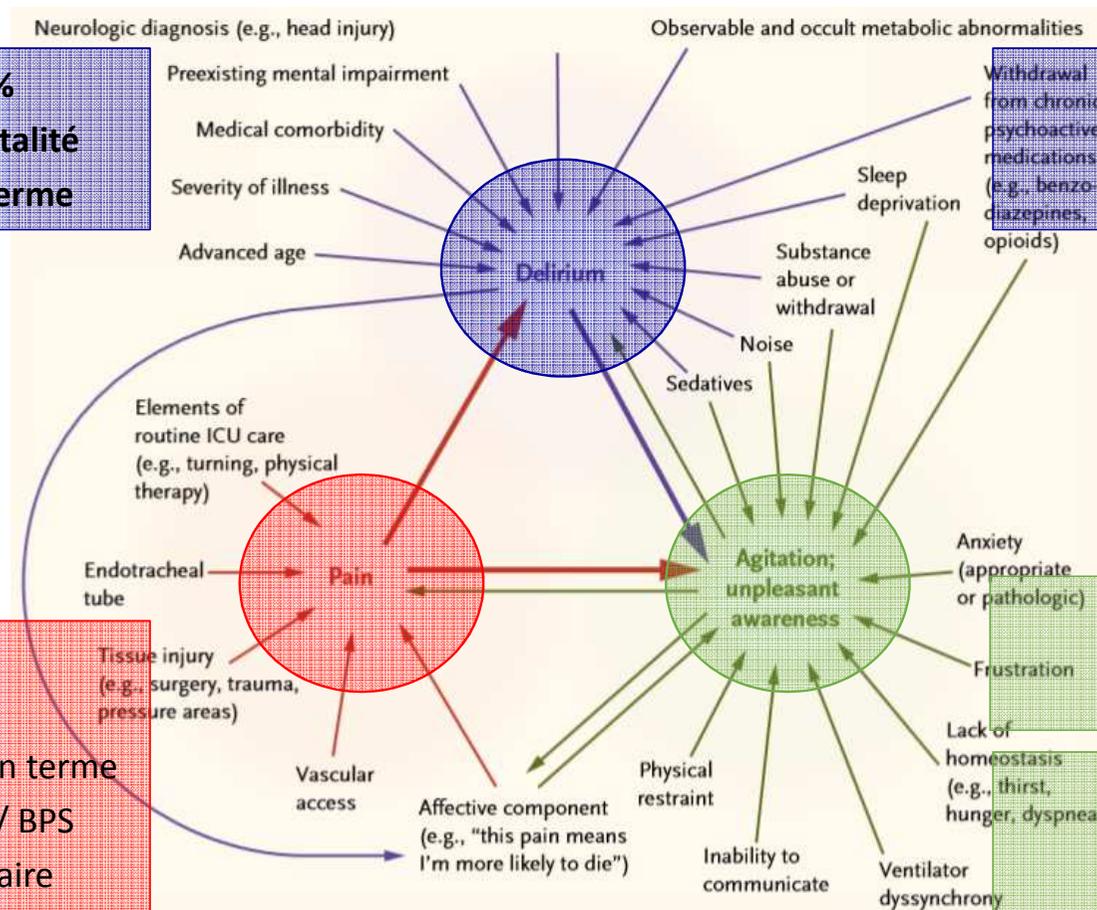
Sedation and Delirium in the Intensive Care Unit

- Incidence fréquente 16 – 86%
- Facteur indépendant de mortalité
- Séquelles cognitives à long terme

- FR individualisables
- Physiopathologie méconnue
- Traitement empirique

“Analgesia First”

- Principale source d’inconfort
- Conséquences court et moyen terme
- Evaluation primordiale : EVA / BPS
- Epargne morphinique nécessaire



- **Sur – sédation**
- FR morbimortalité
- Durées et doses minimales

- **Agitation**
- Causes multiples
- Traitements différents



Sedation and Delirium in the Intensive Care Unit

Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU)†

Scoring is positive or negative according to the presence or absence of criteria listed

Patient must be sufficiently awake (RASS score, -3 or more) for assessment according to the following criteria:

An acute change from mental status at baseline or fluctuating mental status during the past 24 hr (must be true to be positive)

More than 2 errors on a 10-point test of attention to voice or pictures (must be true to be positive)

If the RASS is not 0 and the above two criteria are positive, the patient is delirious

If the RASS is 0 and the above two criteria are positive, test for disorganized thinking using 4 yes/no questions and a 2-step command; >1 error means the patient is delirious; ≤1 error excludes delirium

Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)‡

A score of ≥4 is positive for delirium (with scores of 1 to 3 termed “subsyndromal delirium”)

Patient must show at least a response to mild or moderate stimulation. Then score 1 point for each of the following features, as assessed in the manner thought appropriate by the clinician:

Anything other than “normal wakefulness”

Inattention

Disorientation

Hallucination

Psychomotor agitation

Inappropriate speech or mood

Disturbance in sleep or wake cycle

Fluctuation in symptoms

Prevention & treatment :

- Repeated reorientation, noise reduction, cognitive stimulation, vision and hearing aids, adequate hydration, and early mobilization.
- Prevent withdrawal symptoms / avoid prolonged benzodiazepine or opioid use.
- Haloperidol – Dexmedetomidine [Reade et al. JAMA 2016]

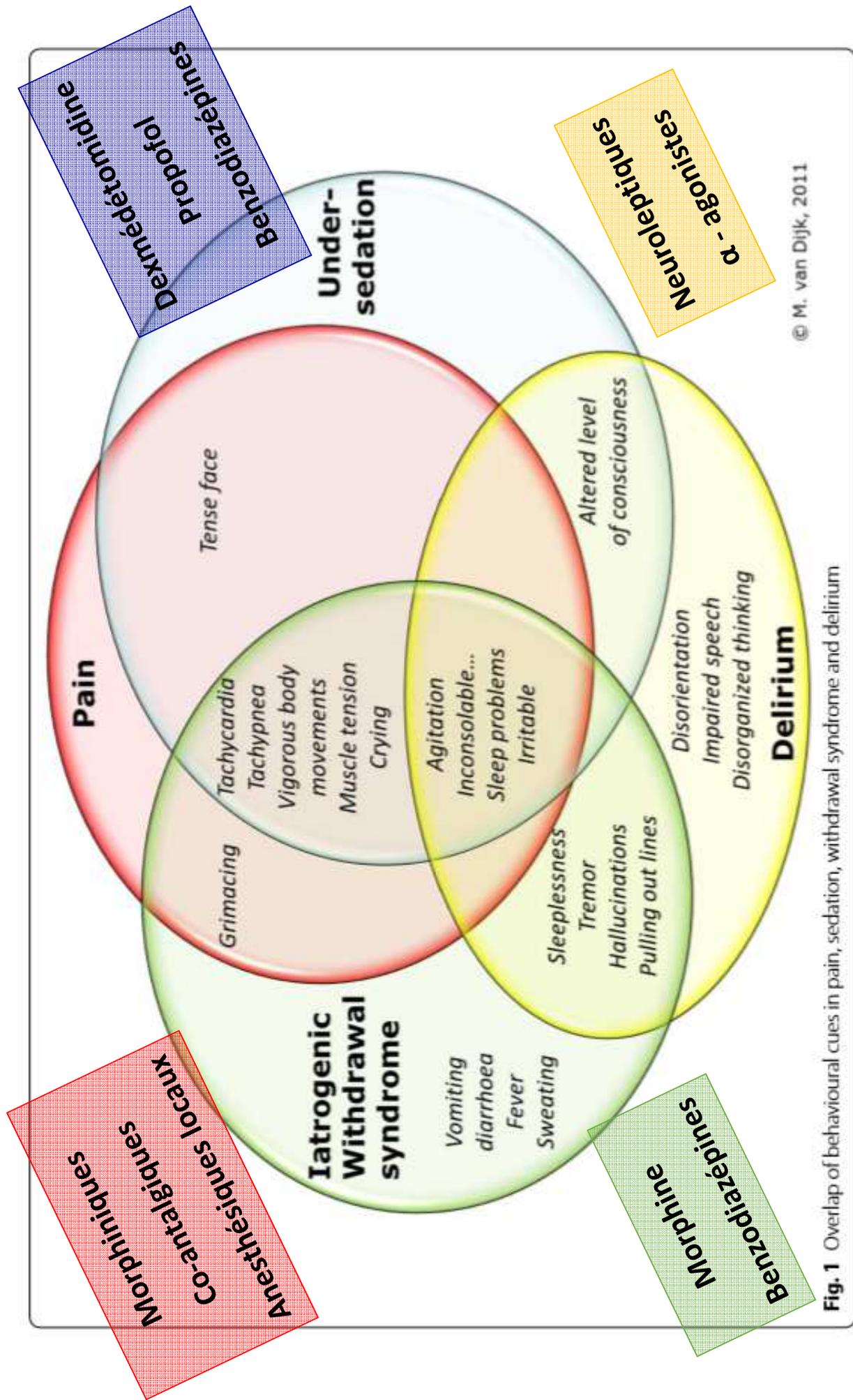


Fig. 1 Overlap of behavioural cues in pain, sedation, withdrawal syndrome and delirium



Agents halogénés en réanimation

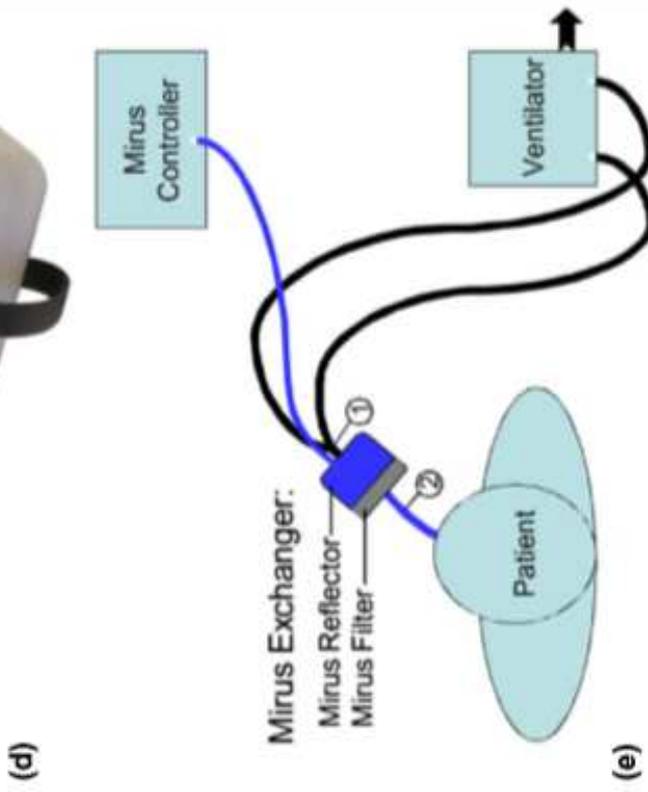
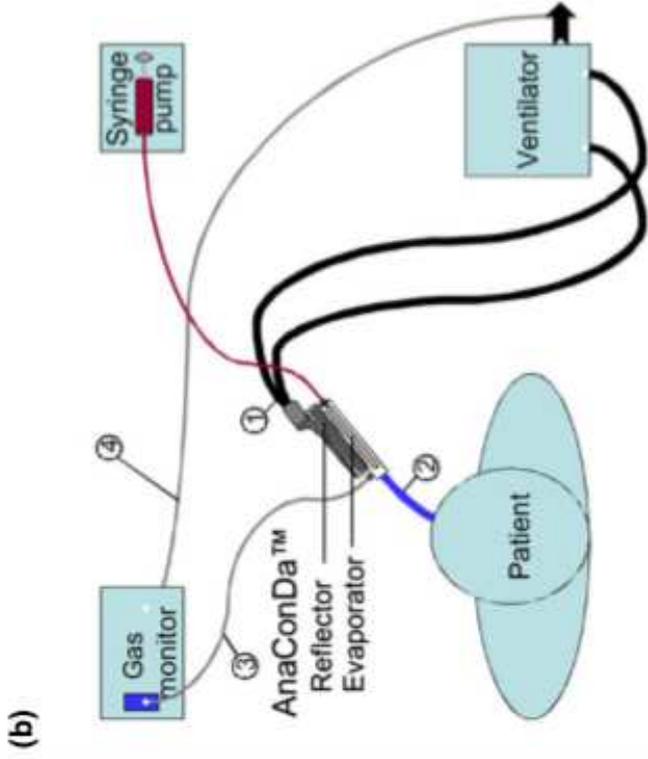
Une nouvelle approche de la sédation

Retour d'expérience en réanimation chirurgicale

Volatile Anesthetics

Is a New Player Emerging in Critical Care Sedation?

Propriétés pharmacodynamiques	Neurologiques	<ul style="list-style-type: none">- Hypnotique GABA (+)- Anticonvulsivant ACh / Glu (-)- Synergie morphinique- \searrow MRC_{glc} & MR_{CO_2}- \nearrow PIC via VD cérébrale
	Hémodynamiques	<ul style="list-style-type: none">- Vasodilatation dose – dépendante- Cardioprotecteur
	Respiratoires	<ul style="list-style-type: none">- Effet bronchodilatateur- Propriétés immunomodulatrices
Propriétés pharmacocinétiques	Coefficient de partage <ul style="list-style-type: none">- Sang / gaz faible- Sang / muscle & graisse > 2	<ul style="list-style-type: none">- Vitesses d'action rapide- Absence d'accumulation tissulaire- Absence de tachyphylaxie / sevrage
	Clairance respiratoire Métabolisme hépatique faible (5%)	<ul style="list-style-type: none">- Cinétique d'élimination rapide- Pas de métabolites actifs
Effets indésirables		<ul style="list-style-type: none">- Hyperthermie maligne- Absence de toxicité directe du fluorure



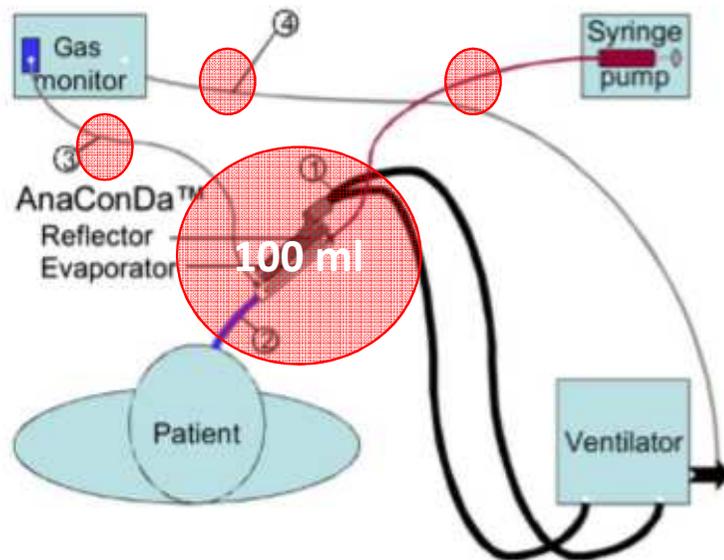


Augmentation du travail respiratoire
Compensé par effet bronchodilatateur des halogénés

Chabanne et al. Anesthesiology 2014

Recommended minimum tidal volume with
AnaConDa is 350 ml and MIRUS is 300 ml

(b)



Heat and moisture exchangers (HME)

- Increased WOB & PaCO₂
- Increased risk airways obstruction

Kelly et al. Cochrane 2010

Optimal drug delivery may become
impractical in patients with high-volume
bronchial secretions

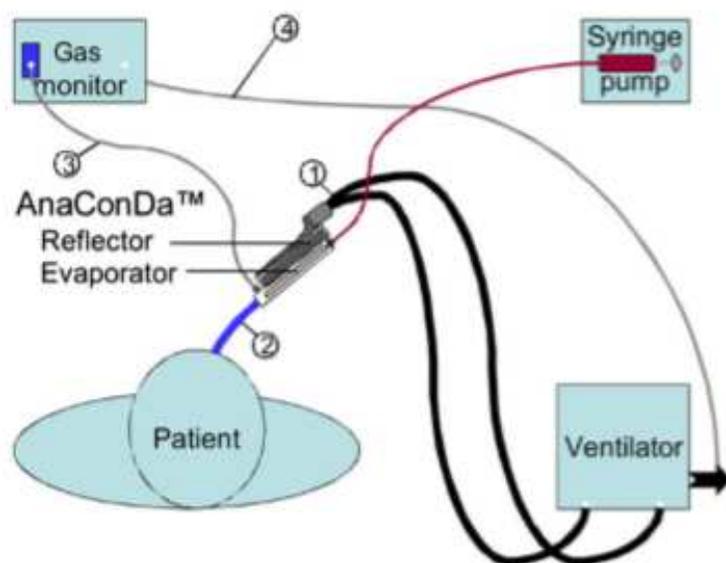
Intérêt médico – économique des halogénés

Surcoût lié aux consommables

Intérêt si utilisation généralisée en réanimation

Pour tout type de sédation et de patients

(b)



AnaConDa System + seringue	boite de 12 unités	900,00
AnaConDa Seringue	boite de 25 unités	118,00
Adaptateur remplissage Sevorane ABBOTT	unitaire (reutilisable)	400,00
Adaptateur remplissage isoflurane et sevoflurane générique	unitaire	400,00
Kits Accessoires : 1 tubulure & 2 connecteurs respirateur + 1 tubulure analyseur de gaz aspiratif	boite de 5 kits	80,00
Filtre FlurAbsorb cartouche de récupération des gaz	boite de 6 unités	420,00
Support Flurabsorb	unitaire	130,00
Moniteur de Gaz	unitaire	6000,00
Airways adaptateurs PhaseIn pour analyseur de gaz non aspiratif	boite de 25 unités	248,00

Halogénés et sédation thérapeutique

Utilisation rapportée pour état de mal asthmatique, état de mal épileptique ou sédation complexe

Intérêt potentiel à la phase précoce du SDRA

- Amélioration du rapport $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ et des marqueurs inflammatoires
- Pas de modification ventilation et PaCO_2
- Pas de modification thérapeutique, pas d'impact pronostique

} vs. Midazolam (n = 50)

Jabaudon et al. AJRCCM in press

Contre – indication chez le cérébrolésé à la phase aiguë

30% d'arrêt prématuré sur hypoperfusion cérébrale &/ou HTIC (n = 25)

Purrucker et al. BJA 2015

Halogénés et sédation de confort

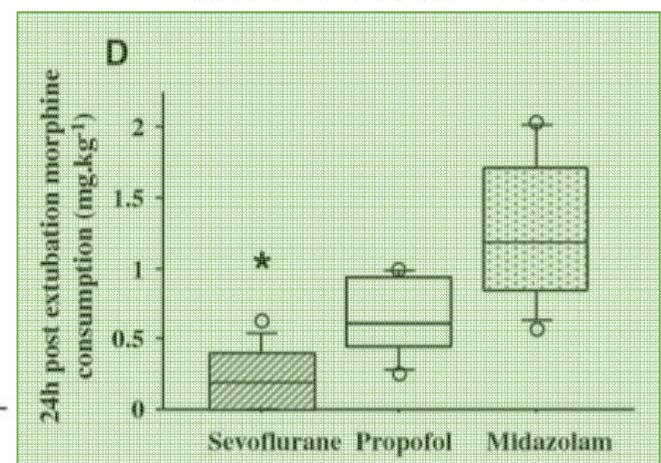
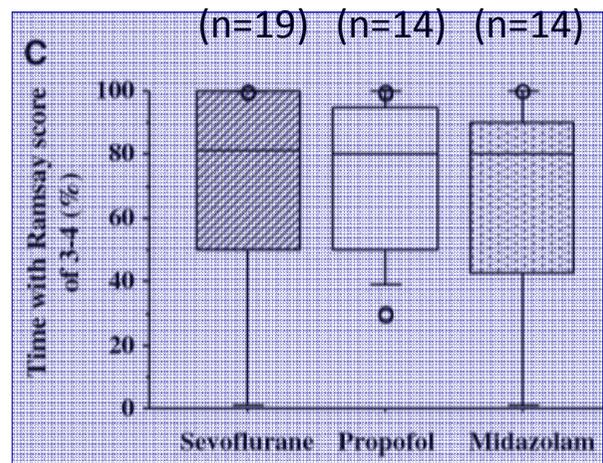
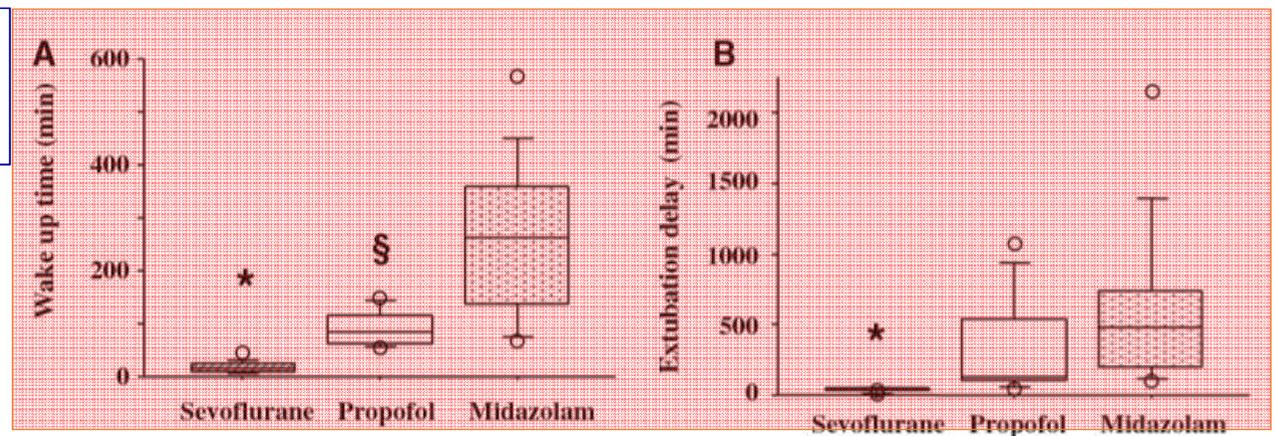
Long-term sedation in intensive care unit: a randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam

Inclusion criteria :

- More that 24 h of sedation for MV

Exclusion criteria :

- Septic, hemorrhagic or cardiogenic shock, acute bleeding
- Head trauma patients; GSC < 9
- Pre-existing neurological disease with consciousness disorder
- Chronic renal failure or CHILD C cirrhosis
- Severe cardiac impairment or cardiac rhythm disorders
- Pregnancy or breastfeeding
- Personal family history of malignant hyperthermia



Long-term sedation in intensive care unit: a randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam

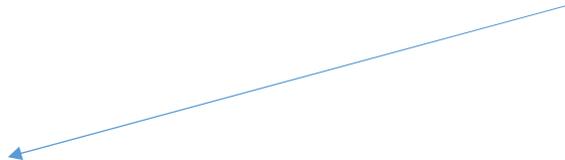
	Sevoflurane (<i>n</i> = 19)	Propofol (<i>n</i> = 14)	Midazolam (<i>n</i> = 14)	<i>P</i> value
Age (years)	52 [33–64]	54 [45–63]	55 [31–61]	0.867
Sex ratio (M/F)	10/9	9/5	10/4	0.456
Body mass index (kg/m ²)	25 [24–27]	26 [24–30]	25 [24–26]	0.544
Admission diseases:				
Trauma	9	7	7	
Chest trauma	5	4	5	
Abdominal and pelvis trauma	3	2	4	
Spine and limbs trauma	8	7	6	
Miscellaneous	3	3	2	
Pneumonia	3	1	2	
Post surgery	3	2	2	
Acute respiratory failure	1	1	1	
Infection/sepsis	1	3	2	
APACHE II	21 [15–25]	28 [21–31]	18 [13–22]	0.099
SAPS II	21 [16–28]	25 [22–37]	24 [18–28]	0.286
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	261 [205–345]	253 [215–360]	295 [263–350]	0.856
Duration of sedation (h)	50 [39–71]	57 [35–89]	50 [38–71]	0.887
Duration of invasive mechanical ventilation (h)	51 [44–74]	61 [41–66.5]	58 [52–74]	0.453
ICU stay (days)	10 [5–16]	12 [7–19]	12 [9–17]	0.945

Sédation post-opératoire de courte durée pour des patients non défaillants...

Halogénés et délirium

Patients were eligible for the study if, in the opinion of their treating physician, they continued to require mechanical ventilation only because their degree of agitation was so severe as to make lessening their sedation and extubation unsafe

- (1) need for mechanical restraint and/or sedative medication
- (2) ICDSC ≥ 4 that indicated presence of delirium
- (3) Have a Motor Activity Assessment Scale (MAAS) score ≥ 5 confirming psychomotor agitation

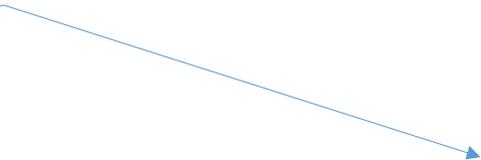


GRUPE ANACONDA

Bolus 1 ml puis 5 ml/h adapté au RASS / 4h

1 – Patient \geq objectif : \searrow 0,5 ml/h

2 – Patient $<$ objectif : 0,5ml puis \nearrow 0,5ml/h



GRUPE CONTRÔLE

Reprise sédation conventionnelle

Avec introduction **neuroleptiques** &/ou **α - agonistes**

Patient	Durée	FeSévo moy.	RASS médian	% temps RASS > 0	EI Neurologiques	EI HD	EI respiratoires	Diff. techniques	Arrêt prématuré
1	22	0,3 [0,2-0,3]	-2 [-3 - 0]	0%	-	-	-	-	NON
2	25	0,4 [0,3-0,4]	0 [-1 - 1]	28%	Agitation non contrôlée à la baisse des sédations	-	-	+	OUI
3	22	0,5 [0,4-0,7]	-2 [-3 - 1]	10%	-	-	-	-	NON
4	46	0,3 [0,2-0,3]	-2 [-3 - 0]	9%	-	-	Sécrétions collantes, dégradation hypoxémique sans signe de détresse	-	OUI
5	64	0,7 [0,6-0,1]	-2 [-3 - -1]	2%	-	-	-	-	NON
6	6	0,5 [0,3-0,5]	-3 [-3 ; -3]	0%	-	-	IRA hypoxémique, sécrétions dans circuit, sédation compromise	+	OUI
7	71	0,2 [0,2-0,2]	-2 [-2 ; -2]	6%	-	-	-	-	NON
8	31	0,8 [0,7-0,9]	-2 [-3 ; -2]	14%	-	-	Sécrétions dans circuit, sédation compromise	+	NON
9	22	0,7 [0,5-1]	-2 [-2 ; -3]	23%	Coma hypertonique, EEG pathologique	-	-	-	OUI

Patient	Durée	FeSévo moy.	RASS médian	% temps RASS > 0	EI Neurologiques	EI HD	EI respiratoires	Diff. techniques	Arrêt prématuré
1	22	0,3 [0,2-0,3]	-2 [-3 - 0]	0%	-	-	-	-	NON
2	25	0,4 [0,3-0,4]	0 [-1 - 1]	28%	Agitation non contrôlée à la baisse des sédations	-	-	+	OUI
3	22	0,5 [0,4-0,7]	-2 [-3 - 1]	10%	-	-	-	-	NON
4	46	0,3 [0,2-0,3]	-2 [-3 - 0]	9%	-	-	Sécrétions collantes, dégradation hypoxémique sans signe de détresse	-	OUI
5	64	0,7 [0,6-0,1]	-2 [-3 - -1]	2%	-	-	-	-	NON
6	6	0,5 [0,3-0,5]	-3 [-3 ; -3]	0%	-	-	IRA hypoxémique, sécrétions dans circuit, sédation compromise	+	OUI
7	71	0,2 [0,2-0,2]	-2 [-2 ; -2]	6%	-	-	-	-	NON
8	31	0,8 [0,7-0,9]	-2 [-3 ; -2]	14%	-	-	Sécrétions dans circuit, sédation compromise	+	NON
9	22	0,7 [0,5-1]	-2 [-2 ; -3]	23%	Coma hypertonique, EEG pathologique	-	-	-	OUI

Halogénés et délirium

	Groupe AnaConDa [®] N = 9	Groupe Contrôle N = 10	<i>p</i>
Durée totale de sédation	4,8 [2,9 – 9,5]	4 [3,4 – 6,2]	0,65
Agitation nécessitant traitement sédatif	3 (33)	8 (80)	0,04
Effets hémodynamiques	0	0	
Effets respiratoires	4 (44)	2 (20)	0,25
Durée de sevrage	3,1 [2 – 4,3]	4,5 [1,1 – 11,3]	0,65
Durée totale de ventilation	6,1 [3,8 – 9,6]	9,9 [3,9 – 16,3]	0,78
Effets métaboliques	0	0	
Effets digestifs	4 (44)	3 (30)	0,51

Agents halogénés en réanimation

Une nouvelle approche de la sédation

Intérêt démontré de protocoles de **sédation – analgésie – délirium**

Pas de molécule idéale

Intérêt pharmacologique des agents halogénés

- **Sédation thérapeutique** Intérêt à confirmer dans le SDRA
- **Sédation de confort** Sédation de courte durée chez patient non défaillant
- **Délirium** Probablement pas la bonne indication

Indication de sédation thérapeutique

Oui

Adapté à l'objectif clinique

Contrôle HTIC ou comitialité
Adaptation complète en VAC
Pas de mémorisation sous curare

Non

Objectif RASS [-2 – 0]

Propofol en 1^{ère} intention
Midazolam si instabilité HD ou risque sevrage
Réévaluation quotidienne de la nécessité de sédation

Respecter doses maximales propofol et midazolam

Evaluation et prise en charge de la douleur

EVA / BPS
Sufentanil bolus et IVSE
Epargne morphinique : co-analgésiques et ALR

Evaluation et prise en charge du délirium

ICDSC
Facteurs environnementaux
Introduction neuroleptiques &/ou α – agonistes si forme hyperactive