

Mise au point

## Sédation et analgésie du patient ventilé

## Sedation and analgesia of the ventilated patient

C. Mélot \*

*Service des soins intensifs, hôpital universitaire Érasme, route de Lennik, 808 B-1070 Bruxelles, Belgique*

---

### Résumé

La sédation et l'analgésie sont des composantes importantes du traitement des patients de réanimation ventilés mécaniquement. Il existe actuellement une large gamme d'agents pharmacologiques disponibles pour les besoins variés de ce groupe hétérogène de patients. Dans les réanimations européennes, la sédation est réalisée dans 98 % des cas en utilisant soit du midazolam ou du propofol et l'analgésie dans 90 % des cas en utilisant soit de la morphine, du fentanyl ou du sufentanil. Le delirium est le plus souvent contrôlé par les butyrophénones. La première étape de l'administration d'une sédation et/ou d'une analgésie est de définir le problème spécifique pour lequel elle est requise (douleur, agitation ou delirium, anxiété, inadaptation au ventilateur), d'estimer la durée du traitement, et de choisir rationnellement la médication et la profondeur de la sédation appropriée pour l'indication. Ensuite, le clinicien doit identifier les dysfonctions d'organes (principalement l'insuffisance hépatique et rénale) qui ont des effets sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des sédatifs et des analgésiques. La non-reconnaissance de ces effets peut conduire à une sédation et/ou une analgésie inadéquates et à l'accumulation des drogues avec, comme conséquence, une prolongation inutile de la ventilation mécanique et du séjour en réanimation. L'interruption journalière de la perfusion des sédatifs et/ou des analgésiques est un moyen simple et efficace de gérer ce problème tout en permettant un examen clinique fiable du patient.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

### Abstract

Sedation and analgesia are important components of the treatment of mechanically ventilated critically ill patients. There is currently a wide variety of pharmacological agents available for the diverse needs of this heterogeneous group of patients. In European ICU, sedation is obtained in 98% of the cases by using, either midazolam, or propofol, and analgesia in 90% of the cases by using, either morphine, fentanyl, or sufentanil. Delirium is most often controlled by using butyrophenones. The first step of sedative and analgesic administration is to define the specific problem requiring sedation and/or analgesia (pain, agitation or delirium, anxiety, inadequate adaptation to the ventilator), to estimate the duration of the treatment, and to rationally choose the drug and depth of sedation appropriate for the indication. Thereafter, the clinician, must recognize the diverse effects of organ dysfunction (mainly hepatic and renal insufficiency) on drug pharmacokinetics and pharmacodynamics. Failure to recognize these effects may lead to inadequate sedation and/or analgesia, and drug accumulation with unnecessary prolonged mechanical ventilation and increased length of stay in the ICU. Daily interruption of continuous sedative and/or analgesic infusion is a simple and effective way of managing this problem and allows a reliable clinical examination of the patient.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. All rights reserved.

*Mots clés* : Sédation ; Analgésie ; Ventilation mécanique ; Opiacés ; Benzodiazépines ; Propofol ; Butyrophénones

*Keywords*: Sedation; Analgesia; Mechanical Ventilation; Opioids; Benzodiazepines; Propofol; Butyrophenones

---

### 1. Introduction

Les objectifs de l'analgésie et de la sédation en réanimation ont été successivement définis par une conférence de

consensus [1] et par des recommandations de pratique clinique [2], proposées par la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) et par la Société de réanimation de langue française (SRLF) : Il s'agit de diminuer l'anxiété, de calmer la douleur, de faciliter l'adaptation au respirateur et d'assurer une myorelaxation, de permettre la réalisation de gestes courts mais douloureux (pansements, ponctions...) et

---

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : cmelot@ulb.ac.be (C. Mélot).

d'améliorer certaines perturbations ou conséquences physiopathologiques liées à des pathologies spécifiques.

Les patients de réanimation requérant une ventilation mécanique sont fréquemment traités avec des sédatifs et des analgésiques. On parle alors « d'analgo-sédation ». L'approche de l'analgo-sédation de ces patients varient largement, en partie à cause de l'approche institutionnelle, en partie à cause du fait que les besoins en sédatifs et en analgésiques varient largement d'un patient à l'autre. Les principes et les buts de la sédation et de l'analgésie du patient ventilé seront discutés et les médicaments couramment utilisés pour atteindre ces buts seront revus.

## 2. Indications de l'analgo-sédation

### 2.1. Analgésie

La douleur est une expérience courante des patients en réanimation [3] et trouve souvent son origine dans les plaies chirurgicales, la mise en place de cathéters, les aspirations endotrachéales. En plus de la souffrance, les effets secondaires de la douleur en réanimation incluent l'augmentation des catécholamines endogènes, l'ischémie myocardique, l'induction d'un hypermétabolisme et l'anxiété. Obtenir une analgésie adéquate est la première priorité chez le patient ventilé [4].

### 2.2. Sédation

La sédation per se n'a pas pour but d'endormir le patient mais d'assurer son confort. Sous une sédation correcte, le patient est confortable, calme et collaborant.

### 2.3. Anxiété

L'anxiété et l'agitation peuvent trouver leurs origines dans de multiples sources psychologiques et physiques et peuvent être plus facilement reconnues que la douleur. L'anxiété qui est difficile à traiter peut résulter d'un traitement inadéquat de la douleur.

### 2.4. Dyspnée

La sensation subjective de dyspnée est commune en réanimation et peut être la source d'une anxiété sévère et d'angoisse. De même, la toux est fréquente chez les patients intubés, particulièrement lors des aspirations bronchiques. La toux excessive peut contribuer à l'inadaptation du patient au ventilateur. La dyspnée peut être exacerbée par l'hypercapnie induite par une stratégie ventilatoire protectrice des poumons.

### 2.5. Agitation et delirium

Les causes possibles de l'agitation et du delirium sont les médicaments, le sepsis, la privation de sommeil, les pertur-

bations hydro-électrolytiques, l'encéphalopathie hépatique, les syndromes de sevrage, etc. Ely et al. ont récemment rapporté une incidence élevée de delirium chez les patients de réanimation [5].

### 2.6. Facilitation des soins

Les sédatifs et les analgésiques sont souvent utilisés pour faciliter les soins (pansements, toilette...), pour prévenir les événements indésirables comme l'auto-extubation et pour assurer une bonne adaptation au respirateur.

### 2.7. Diminution de la consommation d'oxygène

Les sédatifs et les analgésiques sont fréquemment utilisés pour réduire la consommation d'oxygène excessive associée à la douleur, l'anxiété, la dyspnée et l'agitation et le delirium. La minimisation de la consommation d'oxygène est particulièrement importante chez les patients avec une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémiant et/ou un état de choc.

### 2.8. Amnésie

Bien qu'il semble souhaitable de manière intuitive que les patients ventilés ne se souviennent pas de leur séjour en réanimation, les données sur ce point manquent. En revanche, il y a des publications concernant les séquelles psychologiques chez des patients incapables de se rappeler les événements vécus en réanimation et liés à leur maladie [6]. Ainsi, l'amnésie serait plutôt délétère pour l'équilibre psychologique futur du patient.

## 3. Propriétés de l'analgosédatif idéal

L'analgosédatif idéal devrait avoir une action rapide et une période de récupération rapide de sorte que la communication et l'examen physique du patient puissent être facilités. Cette rapidité d'action et de récupération aurait pour avantage l'absence d'accumulation et la facilité de titration de l'analgosédation. Il ne doit pas présenter de tachyphylaxie ou de symptômes de sevrage, ne pas causer d'instabilité hémodynamique et ne pas être trop coûteux. Il est clair qu'aucun médicament ne possède toutes ces propriétés et que la combinaison de deux ou plusieurs médicaments est requise pour atteindre cet objectif [7].

L'utilisation d'un médicament dans un but qui ne correspond pas à ses propriétés intrinsèques, va conduire à une escalade des doses avec un effet suboptimal (par exemple : l'utilisation du propofol, qui n'a pas de propriétés antalgiques, chez un patient qui a mal). Ces doses excessives peuvent produire des effets secondaires (par exemple : une dépression myocardique dans le cas du propofol). L'utilisation de différentes classes de médicaments de manière synergique pour atteindre chaque but de l'analgosédation conduira à l'utilisation de doses moindres de chacun des médicaments pour un meilleur confort du patient.

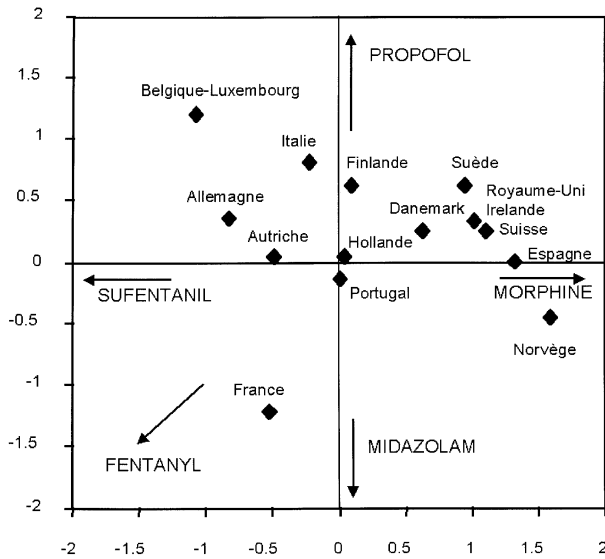


Fig. 1. Utilisation de combinaisons d'analgésiques et de sédatifs dans les 16 pays de l'Europe occidentale (8) (figure reproduite avec l'autorisation des auteurs et de l'éditeur).

#### 4. Diversité de l'utilisation des sédatifs et des analgésiques

Nous avons réalisé récemment une enquête qui a permis de montrer une grande diversité dans l'utilisation clinique des sédatifs et des analgésiques dans différents services de réanimation en Europe occidentale [8]. Un questionnaire a été rempli par 647 médecins réanimateurs des 16 pays d'Europe de l'Ouest (taux de réponse 20 %), dont 49 % travaillaient dans un hôpital universitaire et 51 % dans un hôpital non-universitaire.

L'utilisation d'une sédation chez les patients ventilés mécaniquement variait considérablement d'un pays à l'autre : 18 % des répondants du Royaume-Uni et d'Irlande déclaraient administrer une sédation intraveineuse continue à 75 % de leurs patients ventilés mécaniquement alors qu'en Italie 30 % seulement des patients ventilés étaient sous séda-

tion. De plus, 63 % des répondants affirmaient utiliser souvent ou toujours du midazolam et 35 % utilisaient du propofol. On observait aussi une différence hautement significative dans l'utilisation du midazolam et du propofol entre les différents pays.

Concernant l'emploi d'opiacés, 35 % des répondants choisissaient le plus souvent ou toujours de la morphine comme antalgique, alors que 33 % des répondants préféraient du fentanyl et 24 % du sufentanil, avec des différences significatives entre les pays.

Une analyse multivariée a montré que la combinaison midazolam et fentanyl était la plus souvent utilisée en France, la combinaison propofol et morphine en Suède, au Royaume-Uni, en Irlande et en Suisse, la combinaison midazolam et morphine en Norvège. La combinaison propofol et sufentanil était davantage prescrite en Belgique, au Luxembourg, en Allemagne et en Italie (Fig. 1).

#### 5. Les régimes d'administration de l'analgosédation

Les analgésiques et les sédatifs peuvent être administrés soit par bolus soit par perfusion continue. L'administration en bolus peut conduire à des phases de sur-sédation ou de sous-sédation et à une surcharge de travail pour le personnel infirmier. La perfusion continue à l'avantage d'une sédation plus constante mais peut conduire à une accumulation du médicament et à une augmentation du délai de réveil lors de l'arrêt du traitement.

Le plus souvent, on assure chez les patients ventilés une analgo-sédation par la perfusion continue simultanée d'un opiacé (morphine, fentanyl, sufentanil, remifentanyl) et d'un agent sédatif puissant (midazolam, propofol), selon un schéma et un dosage comme proposé dans le Tableau 1. Les doses des agents sédatifs et analgésiques ainsi administrés en perfusion intraveineuse doivent être réévaluées régulièrement de façon individuelle et « à la demande », puisque certains patients réclameront une analgésie plus importante ou une sédation plus profonde alors que d'autres n'auront

Tableau 1  
Principaux agents analgésiques, sédatifs et paralysants neuromusculaires utilisés en réanimation

	Temps installation de l'effet après une dose IV	Demie-vie	Charge	Dose Entretien	Bolus
<b>ANALGÉSIE</b>					
Morphine	20 min	3–7 h	1–10 mg	1–5 mg/h	1–2 mg
Fentanyl	1 min	0,5–1h	0,5–1 µg/kg	1–5 µg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup>	1–3 µg/kg
Sufentanil	1 min	0,5–1h	0,05–0,1 µg/kg	0,1–0,5 µg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup>	0,1–0,3 µg/kg
Remifentanyl	très court	3–10 min	non recommandé	200–800 µg/h	non recommandé
<b>SÉDATION</b>					
Midazolam	2–5 min	3–11 h	1–10 mg	1–5 mg/h	1–2 mg
Propofol	1–2 min	26–32 h	0,5–2 mg/kg	1–4 mg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup>	0,1–0,5 mg/kg (en 5 min)
<b>DELIRIUM</b>					
Haloperidol (en bolus)	3–20 min	18–54 h	2 mg à répéter	2 mg / 4 à 6 h	2 mg
<b>PARALYSIE NEURO-MUSCULAIRE</b>					
Pancuronium	3–5 min	–	5–10 mg	2–4 mg/h	2 mg
Cisatracurium	4–5 min	–	0,2 mg/kg	4–12 mg/h	2–4 mg

Tableau 2  
Score de sédation de Ramsey (12)

1	Patient anxieux ou agité ou les deux
2	Patient coopératif, orienté et calme
3	Patient répondant aux ordres uniquement
4	Patient endormi avec une réponse nette à la stimulation de la glabella ou à la stimulation auditive forte
5	Patient endormi avec une réponse ralentie à la stimulation de la glabella ou à la stimulation auditive forte
6	Patient endormi avec absence de réponse à la stimulation de la glabella ou à la stimulation auditive forte

besoin que de doses très faibles. De même, la quantité de sédatifs et/ou d'analgésiques va dépendre du type de pathologie associée.

Kress et al. [9] ont montré que l'interruption quotidienne de la perfusion continue de sédatifs permettait de raccourcir significativement la durée de la ventilation mécanique (de -2,5 j en moyenne) et du séjour en réanimation (de -3,5 j en moyenne). Cette pratique permet aussi de réaliser chaque jour un examen clinique fiable.

## 6. Évaluation du niveau de l'analgosédation

L'évaluation de l'analgésie et de la sédation au chevet du patient est difficile de par sa nature subjective. Pour cette évaluation, la collaboration des infirmier(e)s est essentielle car ils ou elles noteront les changements à partir d'un seuil de sédation optimal. Idéalement, la sédation et l'analgésie devraient être adaptées en fonction de ces évaluations répétées. Plusieurs types d'échelles ont été proposés.

### 6.1. Échelles de douleur

L'échelle linéaire ou échelle visuelle analogique (EVA) a été validée, avant et après l'administration d'antalgiques [10]. Quand le patient n'est pas suffisamment coopératif, on peut recourir à une échelle numérique verbale (ENV). Ces échelles sont d'utilisation difficile voire impossible pour les patients gravement malades, surtout s'ils sont intubés et ventilés mécaniquement. Certains auteurs ont proposé l'utilisation d'échelles comportementales faisant intervenir des variables physiologiques ou des réflexes comme la grimace [11].

### 6.2. Échelles de sédation

Le score de Ramsay (Tableau 2) a été développé pour une évaluation de la sédation [12]. Ce score a l'avantage de la simplicité mais ne mesure pas la qualité ou le degré de sédation par rapport aux buts définis ci-avant [13] et n'a jamais été validé objectivement [14].

Récemment, des échelles de sédation applicables à des patients de réanimation ont été publiées et certaines validées [15,16]. Parmi celles-ci, l'échelle de Bruxelles (*Brussels Sedation Scale*) qui comprend cinq niveaux facilement identifiables, a l'avantage d'être d'utilisation aisée [16]. Sa

Tableau 3  
Échelle de Bruxelles (Brussels sedation scale) (16)

Niveau 1	Non réveillable
Niveau 2	Réponse à la stimulation douloureuse (pincement du muscle trapèze) mais pas à une stimulation auditive
Niveau 3	Réponse à une stimulation auditive
Niveau 4	Éveillé et calme
Niveau 5	Agité

conception se rapproche de l'échelle de coma de Glasgow en ce sens que le score est d'autant plus bas que la sédation est profonde (Tableau 3). Il a été montré que l'application de cette échelle en réanimation pouvait réduire de manière substantielle le nombre de patients présentant une sédation excessive [16].

### 6.3. Autres échelles

Certaines échelles plus spécifiques de l'évaluation du delirium ont également été validées en réanimation [5]. Plus récemment, nous avons construit et validé un score de confort (DISstress and PAin score, DISPA score) évaluant la douleur et le confort du patient au repos et lors des stimulations par les soins et la kinésithérapie [17].

## 7. Complications liées à l'analgosédation

La sédation du patient de réanimation sera optimale si le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique des drogues sédatives est bien connu. Malheureusement, les patients de réanimation peuvent avoir des altérations de ces propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques qui sont non prévisibles. [18–20]. Les interactions médicamenteuses, les dysfonctions rénales et/ou hépatiques, les altérations de la liaison aux protéines, les perturbations de l'absorption gastro-intestinale et l'instabilité circulatoire, sont parmi les facteurs qui expliquent ces effets non prédictibles. De plus, la pharmacocinétique multicompartimentale de beaucoup de sédatifs utilisés en réanimation participe aussi à cette non prédictibilité. Ce concept fait référence à la variabilité de la pharmacocinétique des médicaments qui subissent une capture par les tissus périphériques. Par exemple, une substance lipophile comme le midazolam peut avoir une courte durée d'action en bolus, car les tissus périphériques captent rapidement la substance hors de la circulation. Lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse continue pendant une longue période, il y a une tendance à l'accumulation dans le compartiment périphérique. À l'arrêt de la perfusion, la durée d'action peut être prolongée lorsque la substance est redistribuée du compartiment périphérique dans le compartiment circulatoire. Bien que l'accumulation ne se produise pas avec les nouveaux médicaments comme le remifentanyl qui est rapidement dégradé par les estérases plasmatiques et tissulaires, une plus large expérience est nécessaire avant d'en recommander l'usage systématique en réanimation.

Une analgosédation excessive peut entraîner une série d'effets secondaires tels que dépression respiratoire, hypo-

Tableau 4  
Effets indésirables d'une sédation excessive du patient ventilé

---

- Perte de contact avec le patient (plaintes spontanées ou provoquées, soif, etc.)
- Risque d'apnée lors d'une déconnexion du respirateur ou d'une extubation accidentelle
- Prolongation de la ventilation mécanique
- Risque d'infection nosocomiale
- Hypotension artérielle (dépression myocardique et vasodilatation)
- Stase veineuse. Risque de thrombophlébite
- Risque accru d'escarres
- Iléus. Mauvaise tolérance de l'alimentation entérale
- Risque accru de polyneuropathie de réanimation
- Immunosuppression
- Coûts plus élevés

---

tension artérielle, bradycardie, iléus, insuffisance rénale et stase veineuse [21] (Tableau 4). L'augmentation de la durée de la ventilation mécanique [22] due à la dépression respiratoire est susceptible d'accroître le risque de pneumopathie nosocomiale [23] et le coût des soins de santé. Une autre complication d'une analgosedation profonde est la perte des signes cliniques indicateurs d'un drame intracrânien, intrathoracique ou intra-abdominal. Il est dès lors important de pouvoir lever la sédation rapidement pour l'examen clinique quotidien. Cette pratique permet de détecter précocement les complications et d'éviter de recourir à des examens radiologiques urgents répétés. Chez les patients ventilés mécaniquement, la sédation devrait être levée quotidiennement afin de communiquer avec le patient et de réaliser un examen clinique dans les meilleures conditions. Les exceptions à ce principe sont rares et concernent les patients paralysés qui ne doivent pas être réveillés tant que la paralysie neuromusculaire n'est pas levée. Cette période d'éveil est également utile pour adapter la sédation en fonction de l'évolution clinique du patient. L'interruption journalière de la sédation a pour conséquence une diminution de la durée de la ventilation mécanique et de la durée du séjour en réanimation [9]. De plus, le nombre d'examens diagnostiques a diminué entre 27 et 9 % et la consommation de sédatifs et d'analgésiques est également réduite [9]. Ce type de protocole permet de diminuer les coûts de manière significative. Finalement, les patients recevant une sédation prolongée peuvent présenter des symptômes de sevrage à l'arrêt de celle-ci. Si ce phénomène est observé plus fréquemment chez les enfants, il a été observé chez les adultes recevant des opiacés et du midazolam avec une incidence de 32 % [24].

Cependant, les patients avec une insuffisance respiratoire peuvent nécessiter des doses de sédatifs beaucoup plus importantes que celles habituellement recommandées [25,26]. L'insuffisance respiratoire elle-même est la cause de dyspnée sévère et d'anxiété. De plus, les approches thérapeutiques actuelles de ces patients, comme l'hypercapnie permissive, la ventilation à petit volume courant et le décubitus ventral sont inconfortables. Pour beaucoup de ces patients, une sédation profonde est requise et une paralysie pharmacologique est parfois nécessaire. Les tentatives de réduction de la sédation

aboutit souvent à une agitation et une anxiété du patient avec une instabilité cardio-respiratoire se manifestant par une hypertension, une tachycardie, une tachypnée, une mauvaise adaptation au ventilateur, une hypoxémie et parfois une extubation accidentelle [27]. Dans ces circonstances, une sédation profonde à la phase initiale est la seule possibilité.

## 8. Médicaments les plus utilisés pour l'analgosedation des patients ventilés

### 8.1. L'analgésie

Le patient de réanimation ventilé nécessite généralement l'administration d'analgésiques majeurs comme les opiacés. De manière générale, une perfusion intraveineuse continue est préférée à une administration « à la demande », comme le soulignent les toutes récentes recommandations de la *Society of Critical Care Medicine* [4]. Le propacétamol ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent être administrés en supplément aux opiacés chez certains patients. Les AINS seront administrés avec prudence en raison du risque accru d'insuffisance rénale et d'hémorragie digestive.

#### 8.1.1. Les opiacés

Les opiacés sont des substances endogènes et exogènes qui se lient aux récepteurs situés au niveau du système nerveux central et des tissus périphériques. Il y a plusieurs classes de récepteurs mais les deux plus importantes sont les récepteurs  $\mu$  (mu) et  $\kappa$  (kappa). Les récepteurs  $\mu$  ont deux sous-types :  $\mu-1$  et  $\mu-2$ . Les récepteurs  $\mu-1$  sont responsables de l'analgésie et les récepteurs  $\mu-2$  de la dépression respiratoire, des nausées et vomissements, de la constipation et de l'euphorie. Les récepteurs  $\kappa$  sont responsables de la sédation, du myosis et de l'analgésie au niveau spinal.

La morphine, le fentanyl ou le sufentanil sont les opiacés les plus utilisés en réanimation [8]. En cas d'insuffisance rénale ou en cas d'instabilité hémodynamique, on choisira plutôt le fentanyl ou le sufentanil qui n'ont pas de métabolites actifs, contrairement à la morphine. Le rémifentanyl, analgésique puissant, d'action très courte pourrait être intéressant dans l'insuffisance rénale en raison de sa métabolisation rapide par les estérases plasmatiques. Il a cependant le désavantage d'être onéreux.

**8.1.1.1. La morphine.** Le début d'action de la morphine est relativement lent (5 à 20 min) à cause de sa faible liposolubilité. La durée d'action dépend de la dose mais est approximativement de 4 h après un bolus de 5 à 20 mg. La morphine subit une conjugaison avec un glucuronide au niveau du foie et possède un métabolite actif, la morphine-6-glucuronide. Son élimination se fait par les reins de sorte que ses effets sont prolongés en cas d'insuffisance rénale. Comme pour les benzodiazépines, la sédation prolongée peut être évitée par l'interruption quotidienne de la perfusion continue et par la diminution du débit de la perfusion.

**8.1.1.2. Le fentanyl.** Le fentanyl a un début d'action très rapide (1 min) lié à sa plus grande liposolubilité, mais sa durée d'action après une dose est courte (0,5 à 1 h) à cause de sa redistribution au niveau des tissus périphériques. Les métabolites inactifs produits par le foie sont éliminés par les reins. À cause de la redistribution au niveau des tissus périphériques, la pharmacocinétique est altérée lors de l'administration prolongée. Lorsque la perfusion est arrêtée, le fentanyl quitte les tissus périphériques pour le compartiment vasculaire avec, comme conséquence, un effet prolongé.

**8.1.1.3. Le sufentanil.** Le sufentanil s'accumule moins que le fentanyl, mais ce morphinique a été peu étudié en administration prolongée en réanimation.

**8.1.1.4. Le remifentanyl.** Le remifentanyl est un agoniste sélectif des récepteurs  $\mu$ . Il a un début d'action très rapide (< 1 min) et une durée d'action courte (30 min). Comme la liposolubilité du remifentanyl est moindre que celle du fentanyl, il y a peu d'effet prolongé après arrêt du traitement. Le principal métabolite est très peu actif et est éliminé par les reins. Il n'y a donc pas d'effet prolongé en cas d'insuffisance rénale. Le remifentanyl, analgésique puissant, d'action très courte pourrait être intéressant dans l'insuffisance rénale en raison de sa métabolisation rapide par les estérases plasmatiques. Il a cependant le désavantage d'être onéreux.

#### 8.1.1.5. Pharmacodynamie des opiacés

**Système nerveux central.** Les opiacés ont un effet analgésique qui est médié par les récepteurs  $\mu$  et  $\kappa$ . Ils ont également un petit effet anxiolytique mais qui est moindre que celui des benzodiazépines. Ils n'ont pas d'effet amnésiant.

**Système cardiovasculaire.** Les opiacés comme les benzodiazépines ont peu d'effet hémodynamique chez les patients normovolémiques. Lorsqu'ils sont administrés avec une benzodiazépine, il peut y avoir un effet hémodynamique synergique. Les opiacés diminuent habituellement la fréquence cardiaque par diminution de l'activité sympathique (à l'exception de la meperidine [pethidine]). La morphine peut causer une libération d'histamine mais cet effet est peu important aux doses habituellement utilisées en réanimation.

**Autres effets.** Les opiacés peuvent causer des nausées et des vomissements et diminuer le transit intestinal. Ils peuvent également provoquer une rétention urinaire et du prurit.

## 8.2. La sédation

Parmi les agents sédatifs, le midazolam, le propofol sont les plus utilisés [8]. La supériorité de l'un par rapport à l'autre n'a pas pu être démontrée, aussi bien pour une sédation de courte durée que de longue durée [28]. Contrairement aux États-Unis, le lorazépam et le diazépam sont rarement utilisés comme sédatifs en Europe [8]. Le propofol est un sédatif au moins aussi efficace que le midazolam. Grâce à une demi-vie plus courte, le propofol est en général préféré pour la sédation à court terme dans la mesure où on souhaite une extubation plus rapide. En revanche, l'utilisation de

propofol est associée à un risque accru d'hypotension artérielle et son coût est plus élevé. Dans une méta-analyse récente, Ostermann et al. [28] soulignent le peu de grandes études randomisées contrôlées de haute qualité, par exemple, en termes de durée de séjour en réanimation, de morbidité ou de mortalité.

### 8.2.1. Les benzodiazépines

Les benzodiazépines sont le plus souvent utilisées pour la sédation des patients ventilés [29]. Elles agissent par la potentiation de l'inhibition du système nerveux central médiée par le complexe du récepteur GABA (gamma aminobutyric acid). Ce complexe du récepteur GABA régule un canal à ions  $\text{Cl}^-$  présent sur la membrane neuronale, qui en augmentant l'entrée d'ions  $\text{Cl}^-$  dans la cellule, hyperpolarise les neurones et diminue leur excitabilité. Le flumazénile, un antagoniste synthétique des récepteurs à benzodiazépine, peut neutraliser les effets cliniques des benzodiazépines.

**8.2.1.1. Le midazolam.** C'est la benzodiazépine la plus utilisée actuellement en réanimation. Le début d'action en perfusion intraveineuse est rapide (2 à 5 min) et la durée d'action après une seule dose est courte (3 h). Toutes les benzodiazépines sont liposolubles et sont dès lors largement distribuées dans les tissus. Le midazolam est métabolisé par le foie et éliminé par les reins. Son métabolite actif (1-hydroxy-midazolam) a une demi-vie de seulement une heure en présence d'une fonction rénale normale.

La pharmacocinétique du midazolam change considérablement lorsqu'il est administré en perfusion continue. Après 24 h de perfusion, cette substance liposoluble s'accumule dans les tissus périphériques. Lorsque l'administration est arrêtée, les tissus périphériques libèrent le midazolam accumulé dans le plasma et la durée de l'effet sédatif est prolongée. La récupération clinique peut prendre de plusieurs heures à plusieurs jours [30]. Les patients obèses avec un large volume de distribution et les patients âgés avec une fonction hépatique et/ou rénale altérées sont plus sujets à une sédation prolongée après l'arrêt du midazolam. Cet effet peut être atténué si la sédation est arrêtée chaque jour pour l'examen clinique du patient et pour ajuster les doses administrées.

**8.2.1.2. Le lorazépam et le diazépam sont rarement utilisés pour la sédation prolongée des patients ventilés**

### 8.2.1.3. Pharmacodynamie des benzodiazépines

**Système nerveux central.** Les benzodiazépines ont un effet sédatif dose-dépendant. Elles sont également des agents amnésiants et anxiolytiques [31,32]. Un effet paradoxal avec agitation peut survenir de manière occasionnelle, spécialement chez les patients âgés. Elles ont également un effet anticonvulsivant.

**Système respiratoire.** Les benzodiazépines ont également un effet d'origine centrale dose-dépendant de dépression de la respiration, moins profond qu'avec les opiacés. Cet effet se caractérise par une diminution du volume courant et une

augmentation de la fréquence respiratoire. Même à faible dose, les benzodiazépines peuvent atténuer la réponse ventilatoire à l'hypoxie. En combinaison avec les opiacés, les benzodiazépines ont un effet synergique sur la dépression respiratoire.

*Système cardiovasculaire.* Les benzodiazépines ont peu d'effet hémodynamique chez les patients normovolémiques. Elles peuvent provoquer une légère chute de la pression artérielle sans modification de la fréquence cardiaque. Les hypotensions importantes sont observées chez les patients hypovolémiques et/ou chez ceux qui ont une augmentation importante de l'activité sympathique endogène liée au stress.

### 8.2.2. Le propofol

Le propofol est un anesthésique intraveineux. Son mécanisme d'action est encore mal compris, mais il semble qu'il agisse au niveau du complexe du récepteur GABA. C'est un composé oléagineux à la température ambiante et il est commercialisé sous forme d'une émulsion lipidique. Il est très liposoluble et passe rapidement la barrière hémato-encéphalique. La sédation est rapide (1 à 2 min) et dépend de la dose de charge administrée. La durée d'action est dose-dépendante mais est généralement courte (2–8 min) à cause de la redistribution rapide vers les tissus périphériques [33,34]. Lorsque la perfusion continue est arrêtée, la durée d'action peut être prolongée par relargage à partir du compartiment périphérique mais elle ne dépasse généralement pas 60 min. Le propofol est métabolisé principalement au niveau du foie avec une demi-vie de 4 à 7 h. Il n'y a pas de métabolites actifs.

#### 8.2.2.1. Pharmacodynamie du propofol

*Système nerveux central.* Le propofol est un agent hypnotique qui comme les benzodiazépines a un effet sédatif dose-dépendant. Il est également amnésiant et anxiolytique [35]. Son effet anti-convulsivant est controversé. Le propofol n'a pas d'effet analgésiant et doit être administré avec un opiacé.

*Système respiratoire.* L'incidence des apnées après une dose de propofol est de 25 %. La courbe de réponse ventilatoire au CO<sub>2</sub> est déplacée vers la droite. La dépression respiratoire se caractérise par une diminution du volume courant et une augmentation de la fréquence respiratoire.

*Système cardiovasculaire.* Le propofol peut provoquer une baisse significative de la pression artérielle surtout chez les patients hypovolémiques. Cet effet est causé par une réduction de la précharge liée à une dilatation des vaisseaux capacitifs veineux. Le propofol a également un effet de dépression myocardique [36,37]. Il ne doit pas être administré chez des patients avec une fonction myocardique altérée. De même, il n'est pas recommandé de l'utiliser pendant des périodes prolongées à des doses supérieures à 5 mg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> [37].

*Autres effets.* Comme le propofol est une émulsion lipidique, une hypertriglycéridémie peut être observée [38,39]. Certains auteurs recommandent de doser régulièrement les triglycérides et d'arrêter le propofol si leur taux plasmatique

dépasse 500 mg dl<sup>-1</sup>. Les lipides administrés par alimentation parentérale devraient être ajustés en fonction de l'apport lipidique lié à la dose de propofol. Une aseptie stricte avec un changement fréquent de la tubulure doit être observée car le propofol en émulsion est un milieu de culture propice aux infections bactériennes et fongiques [40].

### 8.3. Le contrôle des états d'agitation morbides (delirium)

Les états d'agitation seront traités de préférence par des butyrophénones dont le plus utilisé est l'halopéridol [27,41]. En cas de nécessité, une benzodiazépine (midazolam) ou du propofol peut être administré en association avec l'halopéridol.

#### 8.3.1. Butyrophénones (halopéridol et dropéridol)

Les butyrophénones comme l'halopéridol et le dropéridol sont parfois utilisées pour la sédation du patient agité. Ces médicaments ont pour effet d'apporter au patient un état de tranquillité et de détachement. Leur site d'action exact n'est pas connu, mais il semble qu'ils antagonisent la dopamine au niveau des ganglions de la base du cerveau.

*8.3.1.1. L'halopéridol.* Après une dose intraveineuse de 1 à 10 mg, le début de la sédation commence après 2 à 5 min. La demi-vie dépend de la dose et peut être longue (18–54 h). Les doses varient d'un patient à l'autre et doivent être titrées en fonction de la réponse clinique. Puisque l'halopéridol a une demi-vie longue, il sera administré en bolus intraveineux répétés de 2 mg pour atteindre un contrôle rapide du patient agité, éventuellement suivis d'une injection IV de 2 mg toutes les 4 à 6 h. Le métabolisme de l'halopéridol est hépatique.

*8.3.1.2. Le dropéridol.* Le début de l'action du dropéridol est de 2 à 5 min avec une dose initiale de 0,625 à 2,5 mg. La demi-vie est approximativement de 2 h mais dépend de la dose administrée. Le dropéridol, comme l'halopéridol, est métabolisé par le foie.

#### 8.3.1.3. Pharmacodynamie des butyrophénones

*Système nerveux central.* Les butyrophénones produisent une dépression du système nerveux central chez les patients agités avec comme effet un patient calme et indifférent à son environnement [41]. Certains patients peuvent présenter un état d'immobilité cataleptique. Il n'y a pas d'amnésie démontrée ni d'effet anti-épileptique des butyrophénones. L'effet analgésique est peu important avec l'halopéridol. Le dropéridol peut potentialiser les effets analgésiques des opiacés. Les butyrophénones sont les médicaments de choix pour les patients ayant des antécédents psychotiques ou une agitation résistante aux autres médicaments.

*Système respiratoire.* Ni l'halopéridol, ni le dropéridol n'ont un effet dépresseur sur le système respiratoire. Le dropéridol préserve la réponse hypoxique des centres respiratoires.

*Système cardiovasculaire.* Les butyrophénones peuvent

produire une hypotension légère secondaire à leur effet  $\alpha$ -1 bloquant périphérique. L'halopéridol peut également causer une hypotension par son action antagoniste au niveau des neurotransmissions dopaminergiques. Il peut produire exceptionnellement un allongement de l'intervalle QT avec une torsade de pointe après l'administration de doses très élevées d'halopéridol (> 400 mg) [42].

*Autres effets.* Un syndrome extrapyramidal est possible avec les butyrophénones mais est moins fréquemment observé avec l'administration intraveineuse. Lorsque cet effet secondaire se produit un traitement par diphenhydramine ou benzotropine peut être nécessaire. Le syndrome malin des neuroleptiques est également une complication rare du traitement par butyrophénones. Il est caractérisé par une rigidité musculaire, une pyrexie et une altération mentale. Le mécanisme est encore mal compris, mais il est possible qu'un blocage de la transmission dopaminergique au niveau du système nerveux central produit un syndrome extrapyramidal et une rigidité musculaire avec hyperthermie. La bromocriptine, le dantrolène et les paralytiques musculaires sont efficaces pour le traitement du syndrome malin des neuroleptiques [43]. Le droperidol est également utilisé pour ses propriétés anti-émétisantes.

#### 8.4. Les paralytiques neuromusculaires

Les paralytiques neuromusculaires sont rarement indiqués et ne seront administrés que dans des situations exceptionnelles comme le SDRA sévère, l'état de mal asthmatique ou l'hypertension intracrânienne sévère, et toujours en association avec un sédatif et un analgésique correctement dosés. On pourra administrer du pancuronium pour des paralysies de longue durée chez des patients sans insuffisance rénale. Le cis-atracurium sera choisi pour son action plus courte, principalement en cas d'insuffisance rénale à cause du danger d'accumulation du pancuronium.

## 9. Conclusions

L'analgo-sédation est une composante importante du traitement des patients de réanimation ventilés mécaniquement. Il existe actuellement une large gamme d'agents pharmacologiques disponibles pour les besoins variés de ce groupe hétérogène de patients. Les dysfonctions d'organes (principalement l'insuffisance hépatique et rénale) qui ont des effets sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des sédatifs et des analgésiques doivent être prises en compte pour le choix et la posologie des agents administrés. Une sédation et/ou une analgésie inadéquates peuvent conduire à l'accumulation des drogues avec, comme conséquence, une prolongation inutile de la ventilation mécanique et du séjour en réanimation. L'interruption journalière de la perfusion des sédatifs et/ou des analgésiques est un moyen simple et efficace de gérer ce problème tout en permettant un examen

clinique fiable du patient. L'utilisation d'une échelle d'évaluation de la douleur et de la sédation peut être utile pour ajuster la dose administrée.

## Références

- [1] SRLF, SFAR. Sédation en réanimation, Concept et Pratique. 11<sup>e</sup> Conférence de Consensus. Réanim Urg 1993(4bis):3–17.
- [2] SRLF, SFAR. Sédation, analgésie et curarisation en réanimation. Recommandations pour la Pratique Clinique. Réanim Urg 1999(suppl. 2):33s–104s.
- [3] Puntillo KA. Pain experiences of intensive care units patients. Heart Lung 1990;19:526–33.
- [4] Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in critically ill adult. Crit Care Med 2002;30:119–41.
- [5] Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). JAMA 2001;286:2703–10.
- [6] Jones C, Griffiths RD, Humphris G, Skirrow PM. Memory, delusions and the development of acute posttraumatic stress disorder-related symptoms after intensive care. Crit Care Med 2001;29:573–80.
- [7] Stoltzfus DP. Advantages and disadvantages of combining sedative agents. Crit Care Clin 1995;11:903–91.
- [8] Soliman HM, Mélot C, Vincent JL. Sedative and analgesic practice in the intensive care unit: the results of a European survey. Br J Anaesth 2001;87:186–92.
- [9] Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. N Engl J Med 2000;342:1471–7.
- [10] Sjoström B, Haljamae H, Dahlgren LO, Lindström B. Assessment of postoperative pain: impact of clinical experience and professional role. Acta Anaesthesiol Scand 1997;41:339–44.
- [11] Marx CM, Smith PG, Lowrie LH, Hamlett KW, Ambuel B, Yamashita TS, et al. Optimal sedation of mechanically ventilated pediatric critical care patients. Crit Care Med 1994;22:163–70.
- [12] Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. Br Med J 1974;2:656–9.
- [13] Crippen DW. Neurologic monitoring in the intensive care unit. New Horiz 1994;2:107–20.
- [14] Hansen-Flaschen J, Cowen J, Polomano RC. Beyond the Ramsay scale: need for a validated measure of sedating drug efficacy in the intensive care unit. Crit Care Med 1994;22:732–3.
- [15] Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the sedation-agitation scale for adult critically ill patients. Crit Care Med 1999;27:1325–9.
- [16] Detriche O, Berré J, Massaut J, Vincent JL. The Brussels sedation scale: use of a simple clinical sedation scale can avoid excessive sedation in patients undergoing mechanical ventilation in the intensive care unit. Br J Anaesth 1999;83:698–701.
- [17] Bastin R, Berré J, Mathieu N, Ferring M, Vincent JL, Mélot C. Évaluation de la douleur et de l'inconfort en soins intensifs : le score Dispa. Réanimation 2001;1(suppl.1):45s [résumé].
- [18] Bodenham A, Shelley MP, Park GR. The altered pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs commonly used in critically ill patients. Clin Pharmacokinet 1988;14:347–73.
- [19] Wagner BKJ, O'Hara DA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sedatives and analgesics in the treatment of agitated critically ill patients. Clin Pharmacokinet 1997;33:373–426.
- [20] Bertz RJ, Granneman GR. Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. Clin Pharmacokinet 1997;32:210–58.



- [21] Durbin CGJ. Sedation in the critically ill patient. *New Horiz* 1994;2: 64–74.
- [22] Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The use of continuous IV sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998;114:541–8.
- [23] Tejada Artigas A, Bello Dronda S, Chacon Valles E, Munoz Marco J, Villuendas Uson MC, Figueras P, et al. Risk factors for nosocomial pneumonia in critically ill trauma patients. *Crit Care Med* 2001;29: 304–9.
- [24] Cammarano WB, Pittet JF, Weitz S, Schlobohm RM, Marks JD. Acute withdrawal syndrome related to the administration of analgesic and sedative medications in adult intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1998;26:676–84.
- [25] Pohlman AS, Simpson K, Hall J. Continuous intravenous infusions of lorazepam versus midazolam for sedation during mechanical ventilatory support: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 1994; 22:1241–7.
- [26] Oldenhof H, de Jong M, Steenhoek A, Janknegt R. Clinical pharmacokinetics of midazolam in intensive care patients, a wide interpatient variability?. *Clin Pharmacol Ther* 1988;43:263–9.
- [27] Boulain T. Unplanned extubations in the adult intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1131–7.
- [28] Ostermann ME, Keenan SP, Seiferling RA, Sibbald WJ. Sedation in the intensive care unit: a systematic review. *JAMA* 2000;283:1451–9.
- [29] Hansen-Flaschen JH, Brazinsky S, Basile C, Lanken PN. Use of sedating drugs and neuromuscular blocking agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory failure: a national survey. *JAMA* 1991;266:2870–5.
- [30] Byatt CM, Lewis LD, Dawling S, Cochrane GM. Accumulation of midazolam after repeated dosage in patients receiving mechanical ventilation in an intensive care unit. *Br Med J* 1984;289:799–800.
- [31] Dundee JW, Wilson DB. Amnesic action of midazolam. *Anesthesia* 1980;35:459–61.
- [32] George KA, Dundee JW. Relative amnesic actions of diazepam., flunitrazepam and lorazepam in man. *Br. J Clin Pharm* 1977;4:45–50.
- [33] Shafer SL. Advances in propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Anesth* 1993(Suppl 6):14s–21s.
- [34] Bailie GR, Cockshott ID, Douglas EJ, Bowles BJ. Pharmacokinetics of propofol during and after long term continuous infusion for the maintenance of sedation on ICU patients. *Br J Anaesth* 1992;68: 486–91.
- [35] Veselis RA, Reinsel RA, Feshchenko VA, Dnistrian AM. A neuroanatomical construct for the amnesic effects of propofol. *Anesthesiology* 2002;97:329–37.
- [36] Goodchild CS. Cardiovascular effects of propofol and relevance to use in patients with compromised cardiovascular function. *Semin Anesth* 1992;11:S37–8.
- [37] Cremer OL, Moons KGM, Bouman EAC, Kruijswijk JE, de Smet AMGA, Kalkman CJ. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet* 2001;357:117–8.
- [38] Gottardis M, Khunl-Brady KS, Koller W, Sigl G, Hackl JM. Effect of prolonged sedation with propofol on serum triglyceride and cholesterol concentrations. *Br J Anaesth* 1989;62:393–6.
- [39] Barrientos-Vega R, Mar-Sanchez-Soria M, Morales-Garcia C, Robas-Gomez A, Cuena-Boy R, Ayensa-Rincon A. Prolonged sedation of critically ill patients with midazolam or propofol: impact on weaning and costs. *Crit Care Med* 1997;25:33–40.
- [40] Bennett SN, McNeil MM, Bland LA, Arduino MJ, Villarino ME, Perrotta DM, et al. Postoperative infections traced to contamination of an intravenous anesthetic., propofol. *N Engl J Med* 1995;333:147–54.
- [41] Riker RR, Fraser GL, Cox PM. Continuous infusion of haloperidol controls agitation in critically ill patients. *Crit Care Med* 1994;22: 433–40.
- [42] Wilt JL, Minnema AM, Johnson RF, Rosenblum AM. Torsade de pointes associated with the use of intravenous haloperidol. *Ann Intern Med* 1993;119:391–4.
- [43] Burke C, Fulda GJ, Castellano J. Neuroleptique malignant syndrome in a trauma patient. *J trauma* 1995;39:796–8.