

Journée de formation avec cas cliniques

organisée pour le personnel paramédical
exerçant en réanimation

15 NOVEMBRE 2018

09h30 > 16h00 **Maison de la Réanimation**



Pharmacologie des drogues utilisées pour la sédation



Antoine Gros

Réanimation médico-chirurgicale, Centre Hospitalier de Versailles

Pharmacologie des drogues utilisées pour la sédation

- Quels sont les produits utilisés dans nos services ?
- Quels sont les produits recommandés en 2018 ?
- Pharmacologie des drogues ?
- Quel impact de ces drogues sur le devenir des patients ?

AUCUN CONFLIT D'INTÉRÊT À DÉCLARER

Sedation in French intensive care units: a survey of clinical practice

The SRLF Trial Group

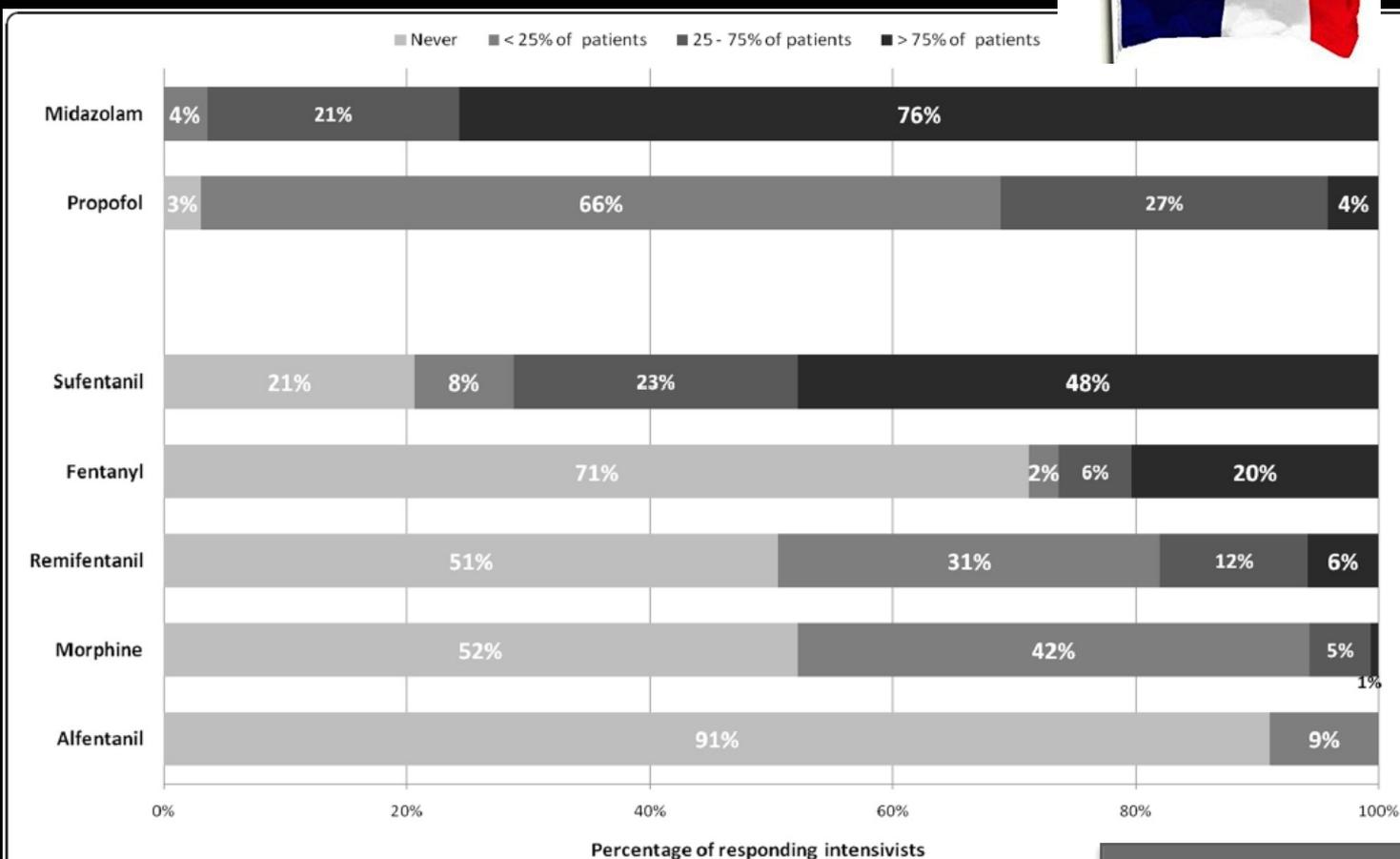


Figure 1 Use of IV continuous infusions of hypnotics and opioids.



National survey and point prevalence study of sedation practice in UK critical care



	Reported frequency of use, <i>n</i> (%)			
	Very frequently/frequently	Occasionally/rarely	Never	Not reported
Sedative agent				
Propofol	210 (98.1)	2 (0.9)	0 (0)	2 (0.9)
Midazolam	69 (32.2)	130 (60.7)	11 (5.1)	4 (1.9)
Diazepam	4 (1.9)	96 (44.9)	105 (49.1)	9 (4.2)
Lorazepam	2 (0.9)	120 (56.1)	83 (38.8)	9 (4.2)
Clonidine	70 (32.7)	129 (60.3)	8 (3.7)	7 (3.3)
Dexmedetomidine	22 (10.3)	57 (26.6)	127 (59.3)	8 (3.7)
Haloperidol	79 (36.9)	115 (53.7)	13 (6.1)	7 (3.3)
Atypical anti-psychotic ^a	15 (7.0)	94 (43.9)	89 (41.6)	16 (7.5)
Other	26 (12.1)	12 (5.6)	–	176 (82.2)
Analgesic agent				
Morphine	90 (42.1)	114 (53.3)	6 (2.8)	4 (1.9)
Fentanyl	77 (36.0)	89 (41.6)	41 (19.2)	7 (3.3)
Alfentanil	110 (51.4)	53 (24.8)	46 (21.5)	5 (2.3)
Remifentanil	72 (33.6)	106 (49.5)	32 (15.0)	4 (1.9)
Ketamine	1 (0.5)	177 (82.7)	28 (13.1)	8 (3.7)
Other	3 (1.4)	9 (4.2)	–	202 (94.4)
Sedative/analgesic delivery regimen				
Single sedative agent	47 (22.0)	142 (66.4)	4 (1.9)	21 (9.8)
Sedative(s) in combination with one or more analgesic agents	207 (96.7)	4 (1.9)	0 (0)	3 (1.4)
Multiple sedatives together	23 (10.8)	163 (76.2)	5 (2.3)	23 (10.7)

LES DROGUES RECOMMANDÉES EN PRATIQUE

Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU



- **Choix du sédatif**
 - Sédatif non benzodiazepine (propofol ou dexmédétomidine) +++
 - Ne pas utiliser la Dexmédétomidine pour une sédation profonde
 - Eviter perfusion continue de benzodiazepines



LES DIFFERENTS HYPNOTIQUES

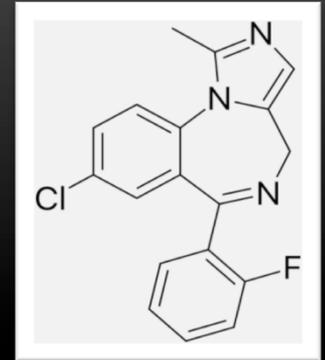


HYPNOTIQUES

Molécule	Type
Thiopental (Nesdonal®)	Barbiturique hypnotique
Propofol (Diprivan®)	Hypnotique non barbiturique
Etomidate (Hypnomidate®)	Hypnotique non barbiturique
Kétamine (Kétalar®)	Hypnotique non barbiturique
Midazolam (Hypnovel®)	Benzodiazépine
Dexmedetomidine(Dexdor®)	Neuroleptique



Midazolam (Hypnovel ®)



- Benzodiazépine qui se fixe sur les R-GABA
- Métabolisme hépatique par cytochromes P450
- Elimination urinaire du dérivé actif
- $\frac{1}{2}$ vie = 1,5 à 3,5 heures
- Elimination allongée si perfusion prolongée
- Attention en cas d'insuffisance cardiaque, insuffisance hépatique, chez les patients obèses et âgés
- Effet plateau



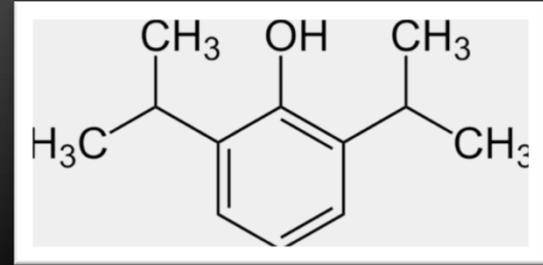
Midazolam (Hypnovel ®)



- **Effets cliniques:**
 - Cardiovasculaires: Diminution PAM, FC, DC
 - Respiratoire: dépression respiratoire
 - SNC: Diminution DSC, PIC
 - Myorelaxant, Anxiolyse, Amnésie antérograde, sédation, antiépileptique
- **Délai d'action:** 2 min
- **Durée d'action:** 1 à 2h (sédation)
- **Posologie pour sédation:** 0,1-0,2 mg en IVL puis ½ dose
- **Antagonisation** par flumazenil (Anexate®): bolus répétés de 0,2 mg



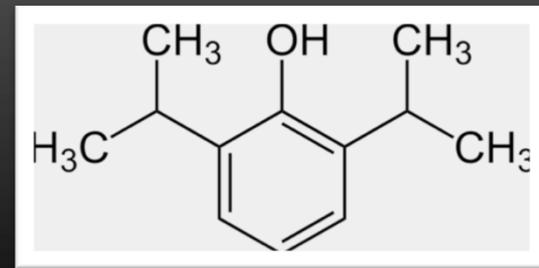
Propofol (Diprivan ®)



- Facilite la transmission des neurotransmetteurs inhibiteurs (GABA)
- Métabolisme hépatique très rapide
- Elimination rénale: aucune accumulation
- $\frac{1}{2}$ vie = 45 min
- Délai d'action: 30-50 sec
- Durée d'action: 5-10 min



Propofol (Diprivan ®)



- **Effets cliniques:**
 - Cardiovasculaire: hypotension dose-dépendante, bradycardie
 - Respiratoire: dépression, diminution du réflexe des VAS
 - Neurologique: diminution DSC, PIC, anticonvulsivant
 - Antiprurigineux, antiémétique, bronchodilatateur
- **Induction:** 2-3 mg/kg
- **Sédation:** 1,5-6 mg/kg/h
- Administration dans les 6h d'une ampoule ouverte
- **Syndrome PRIS**

Propofol Related Infusion Syndrome (PRIS)

1^{ère} description dans unité de neuro-réanimation pédiatrique:
survenue d'ACR inexplicables

- Acidose métabolique
- Hypertriglycéridémie
- Rhabdomyolyse (CPK), IRA
- Bradyarythmies, Insuffisance cardiaque, ACR
- Urines vertes et hépatomégalie
- Mortalité 30 à 80%

Bray RJ, Anesthesia, 1995

Vasile B, ICM, 2003

Uezeno S, Anesthesiology, 2005

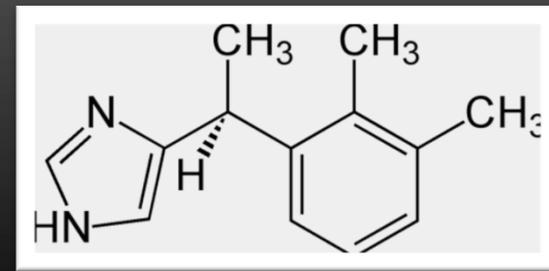
Propofol Related Infusion Syndrome (PRIS)

Facteurs favorisants

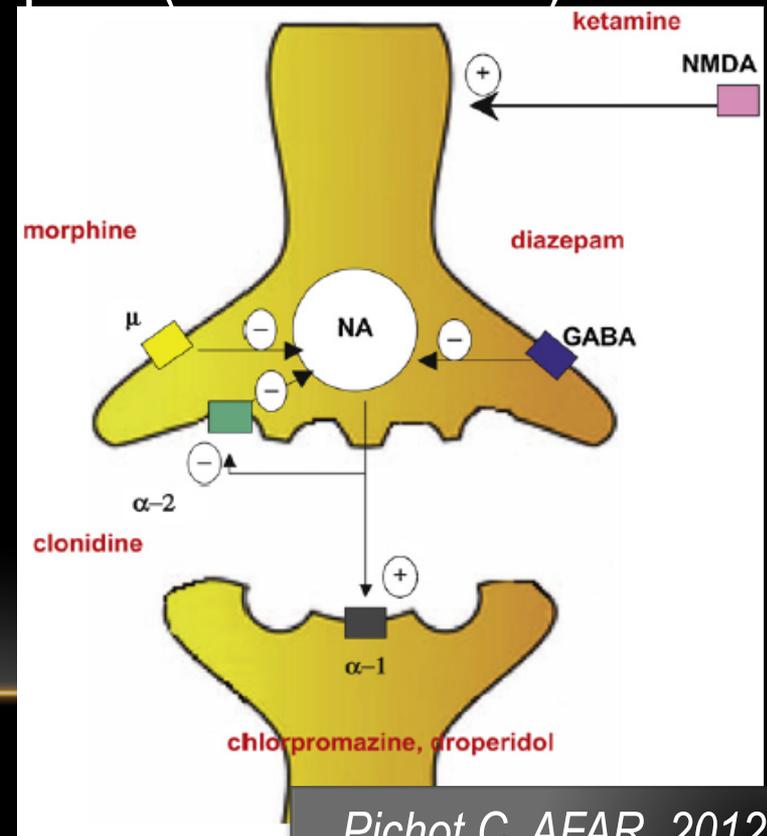
- Posologie > 5mg/kg/h
- Infusion > 48h
- Pédiatrie
- Etat de choc, corticothérapie, alimentation parentérale
- Mitochondriopathie



Dexmedetomidine (Dexdor®)

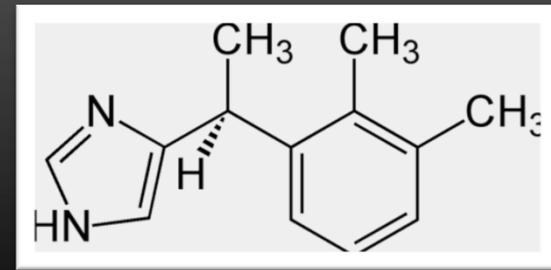


- Agoniste sélectif des R α -2 adrenergiques (et non GABA)
- Inactivation du *Locus Coeruleus*
- Courte durée d'action
- 6 fois plus sélectif que la clonidine
- Aucune accumulation, aucun rebond
- Elimination rapide





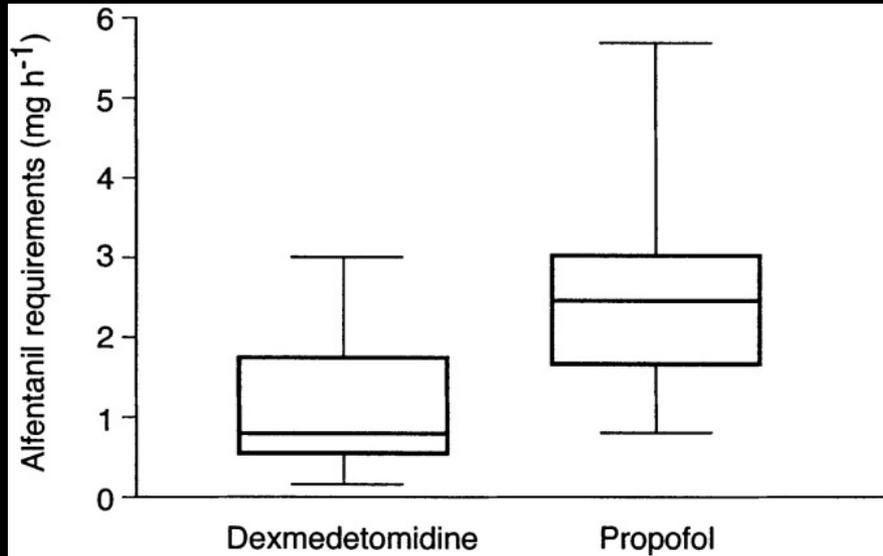
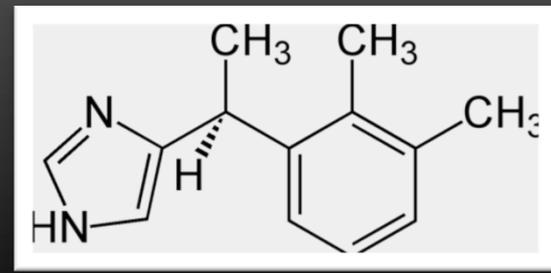
Dexmedetomidine (Dexdor®)



- $\frac{1}{2}$ vie: 2h (clonidine 24h)
- Métabolisme hépatique (Cyt P450)
- Élimination rénale
- Aucun effet dépresseur respiratoire
- Propriétés anesthésiques et analgésiques
- Éveil à la stimulation verbale
- Effet cardio-vasculaire: diminution PA et FC



Dexmedetomidine (Dexdor®)



- 20 patients
- Chirurgie abdominale



Dexmedetomidine (Dexdor®)

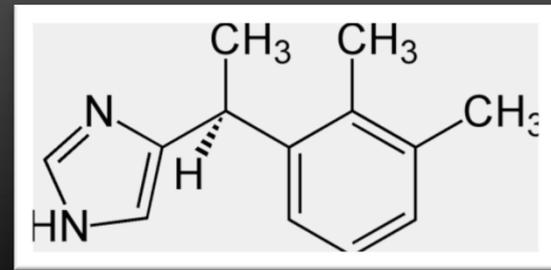
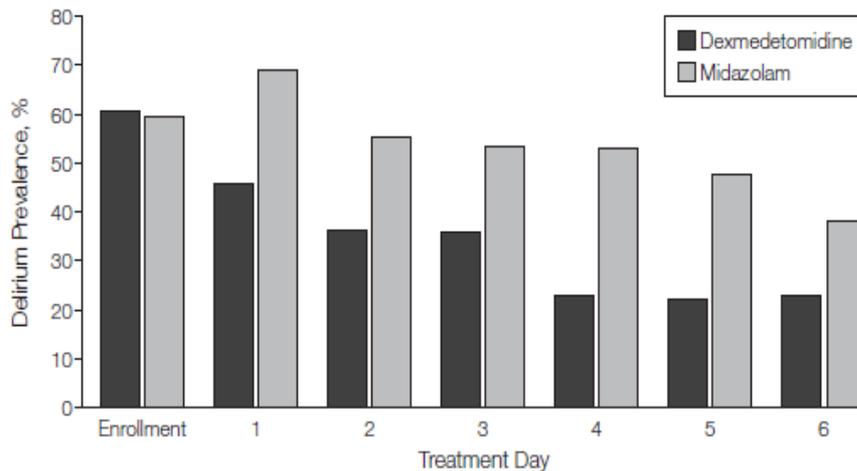


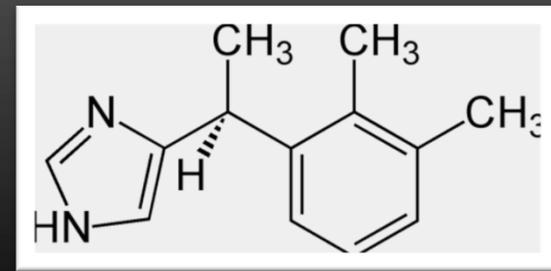
Figure 2. Daily Prevalence of Delirium Among Intubated Intensive Care Unit Patients Treated With Dexmedetomidine vs Midazolam



- RCT multicentrique
- Double aveugle
- 375 patients
- Bradycardies +++



Dexmedetomidine (Dexdor®)



- Administré exclusivement IVSE
- Pas de dose de charge (hypotension, bradycardie)
- Dilution à 4 µg/ml
- Posologie d'attaque: 0,7 µg/kg/h
- Entretien entre 0,2 et 1,4 µg/kg/h
- Contre-indications:
 - Hypovolémie sévère, état de choc, bradycardie, défaillance cardiaque, sédation < 24h, insuffisance hépatique aiguë, convulsions, sédation profonde

Autres molécules de la sédation

➤ Thiopental (Pentothal®):

- Barbiturique, activation des R-GABA
- IVSE: HTIC réfractaire, EME réfractaire
- Induction: 5 mg/kg – Entretien: 3-5 mg/kg
- Accumulation +++, HypoPA, dépression myocardique

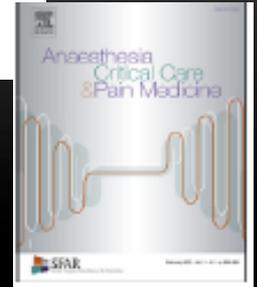


➤ Ketamine (Ketalar®):

- Activation des récepteurs NMDA
- Asthme aigu grave, EME, Etat de choc
- Induction: 2-3 mg/kg
- Augmentation du DC
- Hallucinations +++

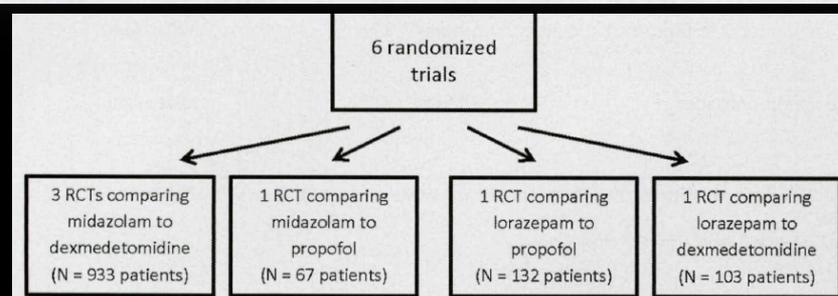


Efficacy and safety of sedation with dexmedetomidine in critical care patients: A meta-analysis of randomized controlled trials



- 16 RCT
- Réduction de la durée de séjour en réa
- Réduction de la durée de ventilation mécanique
- Réduction de l'incidence du délirium
- Aucune influence sur la mortalité
- Augmentation d'épisodes de bradycardie et hypotension

Benzodiazepine Versus Nonbenzodiazepine-Based Sedation for Mechanically Ventilated, Critically Ill Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials



Outcomes	Participants (Studies) Follow-Up	Quality of the Evidence (Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation)	Estimated Benefit With Nonbenzodiazepine
ICU Length of stay	1,235 (6) Up to 45 d	⊗⊗⊗○ Moderate due to imprecision ^a	-1.64 d (-2.57, -0.70)
Duration of mechanical ventilation	1,101 (4) Up to 45 d	⊗⊗⊗○ Moderate	-1.87 d (-2.51, -1.22)
All-cause mortality	1,101 (4) Up to 45 d Control rate: 25%	⊗⊗⊗○ Moderate due to imprecision ^b	1.01 (0.78, 1.30)
Delirium	469 (2) During ICU stay Control rate: 70%	⊗⊗○○ Low due to imprecision, inconsistency ^{c,d}	0.82 (0.61, 1.11)

Les analgésiques

➤ Non morphiniques

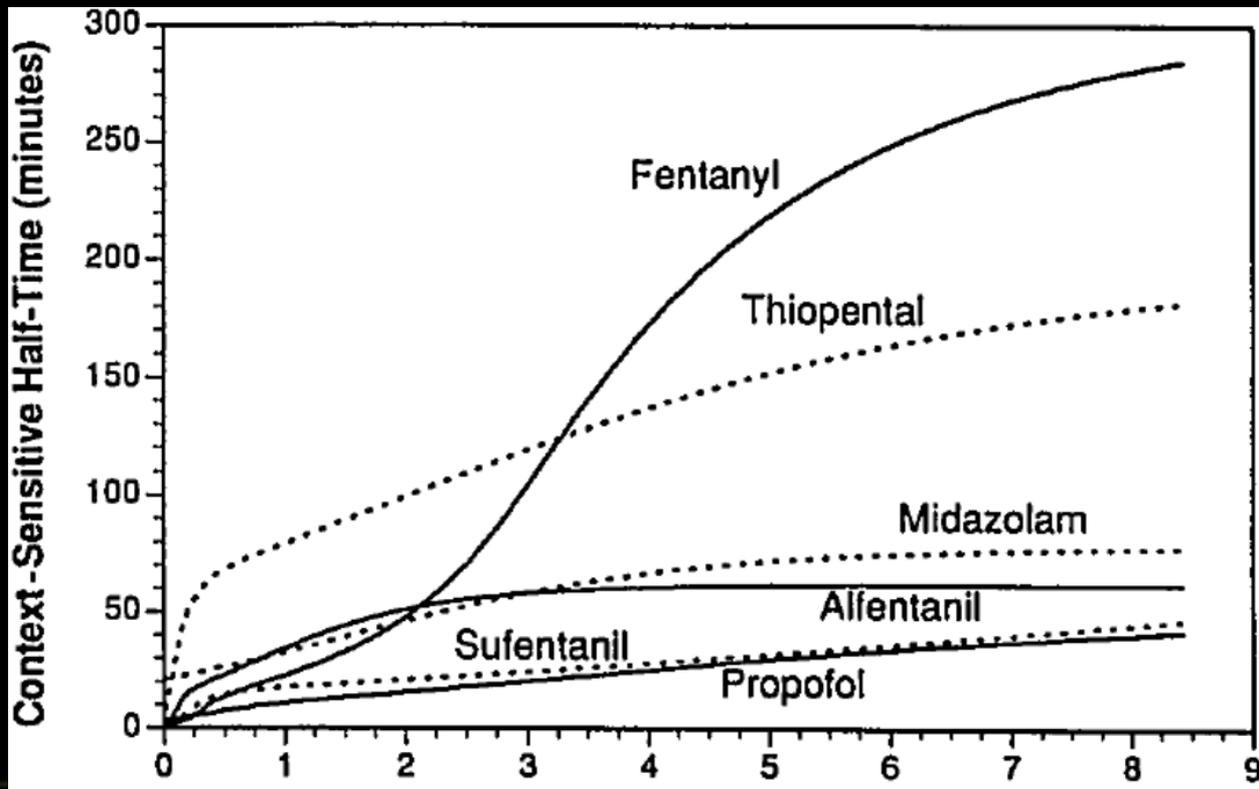
- Antalgiques palier I, II
- Gaz protoxyde d'azote (Kalinox®, Meopa®)

➤ Morphiniques

- **Morphine**: problème d'accumulation si insuffisance rénale
- **Fentanyl**: risque d'accumulation, peu onéreux
- **Sufentanyl**: bon compromis, $\frac{1}{2}$ vie contextuelle courte
- **Rémifentanyl**: effet ON/OFF, bolus interdit, pas d'accumulation, règles d'utilisation très strictes, effet hyperalgésie

Les analgésiques

- $\frac{1}{2}$ vie contextuelle: temps nécessaire à la diminution de 50% de la concentration d'une substance perfusée en continue



Conclusion

- Intérêt de connaître la pharmacologie pour choisir la drogue la plus adaptée à une situation clinique
- Eviter les benzodiazepines en IVSE
- Intérêt du propofol et de la dexmedetomidine sur le devenir des patients
- Choix de la drogue utilisée moins important que les autres mesures pour une sédation optimale en 2018?
- Concept de l'analgo-sédation: analgésie première +++