



# Recommandations pour la Pratique Clinique



## Sédation, analgésie et curarisation en réanimation

Texte court - 2000



Ces recommandations ont été publiées dans un numéro spécial de *Réanim Urgences* 2000; 8 suppl 2, et dans le livre "Sédation, analgésie et curarisation en réanimation - *Recommandations pour la Pratique Clinique*", Elsevier Sept 2000.

### Préambule

Des recommandations sur la sédation, l'analgésie et la curarisation ont été établies sous l'égide de la société nord-américaine de réanimation et publiées en 1995. Un travail avec une méthodologie comparable n'existait pas en langue française. En outre, les spécificité de la prise en charge des patients de réanimation en France rendent difficiles l'application des recommandations américaines telles qu'elles ont été publiées. Enfin, depuis 1995 un nombre important de publications dans le domaine de la sédation ont fait évoluer les concepts. Il est donc apparu au comité d'organisation qu'il était nécessaire d'établir de telles recommandations selon la méthodologie publiée par l'ANDEM / ANAES en 1997 : Les recommandations pour la pratique clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France.

L'organisation du travail a été assurée conjointement par la Société de Réanimation de Langue Française et la Société Française d'Anesthésie-Réanimation.

Le groupe de travail a été constitué de membres de la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF), de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR), de la Société Française des Infirmières en Soins Intensifs (SFISI), de la Société Francophone d'Urgences médicales (SFUM), et du Groupe Francophone des Urgences et de Réanimation Pédiatrique (GFRUP).

### COMITÉ D'ORGANISATION      GROUPE DE TRAVAIL

Pr Beydon, Président (Angers)  
Pr Charbonneau (Caen)  
Dr Debillon (Nantes)

Pr Jaeger, Président (Strasbourg)  
Dr Bruder, Chargé de projet (Marseille)  
Dr Thuong, Chargé de projet (Paris)

Pr Gajdos, (Garches)  
Pr Gastinne, (Limoges)  
Pr Martin, (Marseille)  
Dr Nitenberg, (Villejuif)  
Pr Pourriat, (Bondy)  
Pr Saulnier, (Lille)

Dr Billard (Villejuif)  
Pr Bollaert (Nancy)  
Mme Cluzel (Paris)  
Dr Lagneau (Paris)  
Dr Montrigal (Angers)  
Dr Outin (Poissy)  
Dr Plaud (Villejuif)  
Pr Pottecher (Strasbourg)  
Dr Servin (Paris)  
Dr Sizun (Brest)  
Dr Vanderlinden (Belgique)

## **GROUPE DE LECTURE**

Dr Beuscart (St Brieuc)  
Pr Bonnet (Paris)  
Dr Capellier (Besancon)  
Dr Carbajal (Poissy)  
Dr Cattaneo (Bry sur Marne)  
Pr Chauvin (Boulogne)  
Dr Debillon (Nantes)  
Pr De Victor (Kremlin Bicetre)  
Dr Dupont (Marseille)  
Dr Durand Gasselien (Toulon)  
Dr Genestal (Toulouse)  
Dr Hazra (St Laud)  
Pr Jacob (Paris)

Pr Lehot (Lyon)  
Dr Lemesle (Montargis)  
Dr Levraut (Nice)  
Dr Levy (Nancy)  
Pr Murat (Paris)  
Dr Papazian (Marseille)  
Dr Rosembaum (Vannes)  
Dr Siriex (Paris)  
Pr Vallet (Lille)  
Pr Veber (Rouen)  
Dr Villers (Nantes)  
Dr Vivian (Marseille)  
Dr Zupan (Clamart)

## **Méthodologie**

Les recommandations ont été établies par un groupe de travail selon la méthode décrite par l'ANDEM / ANAES (1).

### **Comité d'organisation**

Il a défini le sujet, a choisi les membres du groupe de travail et a préparé les définitions, les questions, l'organisation et le plan du travail.

### **Groupe de travail**

Le groupe de travail a été constitué de représentants de la Société de Réanimation de Langue Française, de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation et de professionnels impliqués dans la sédation en réanimation.

Lors de la première réunion, le groupe a défini le champ d'application des recommandations et sa méthode de travail. L'analyse de la littérature et la préparation du rapport ont porté sur les 5 thèmes suivants :

- Quels sont les objectifs de la sédation, de l'analgésie de la myorelaxation en réanimation ?
- Comment évaluer les besoins des patients ?
- Quels sont les moyens pour réaliser la sédation, l'analgésie et la myorelaxation ?
- Comment évaluer le traitement et quels sont les critères de choix d'un agent médicamenteux ?
- Quelles sont les stratégies thérapeutiques que l'on peut proposer ?

### **Recherche bibliographique**

Le recherche bibliographique a été réalisée par interrogation de la banque de données MEDLINE et PASCAL sur les dix dernières années (depuis 1989). Elle a été limitée aux publications de langue française, anglaise et allemande. La recherche bibliographique a été faite en deux étapes : la recherche et l'interrogation séparée des mots-clés selon différents axes sémantiques puis la combinaison entre eux de chacun de ces axes.

Les axes de recherche ont été :

**\* Axe 1**

- L'analgésie. Mots clés : Analgesia, Epidural ; Analgesia, Patient-controlled ; audioanalgesia ; Neuroleptanalgesia ; Transcutaneous Electric Nerve stimulation
- L'anesthésie. Mots clés : Anesthesia, General ; Anesthesia, Intracheal ; Anesthesia, Intravenous ; Hypnosis, Anesthetic ; Anesthesia recovery period
- La sédation consciente, l'électronarcose. Mots clés : Conscious sedation ; Electronarcosis
- La myorelaxation. Mots clés : Neuromuscular blockade

**\* Axe 2**

- La réanimation. Mots clés : Intensive care ; Intensive Care Units ; Burn Units ; Coronary Care Units ; Intensive Care Units, Pédiatric ; Recovery Rom ; Respiratory Care Units
- La période per et péri-opératoire. Mots clés : Perioperative nursing ; Operating Room Nursing ; Postanesthesia Nursing ; Intraoperative care ; Postoperative care
- Les traitements d'urgence : Mots clés : Emergency treatment ; First aid ; Resuscitation ; Transportation of patients

**\* Axe 3 :**

- Les dépresseurs du système nerveux central. Mots clés : Central nervous system depressants ; Anesthetics ; Hypnotics and sedatives ; Narcotics ; Tranquilizing agents
- Les curares. Mots clés : Neuromuscular agents ; Muscle Relaxants, Central ; Neuromuscular Blocking Agents

**\* Axe 4**

- Les techniques de traitement ou d'investigation. Mots clés : Intubation intratracheal ; Drainage ; Drainage, Postural ; Suction ; Catheterization ; Angioplasty ; Balloon Dilatation ; Cathether Ablation ; Catheterization, Central Venous ; Catheterization, Peripheral ; Heart Catheterization ; Radiography, Interventional ; Urinary Catheterization

**\* Axe 5 :**

- Les répercussions et les conséquences de la douleur, du stress de l'agitation. Mots clés : Critical illness ; Stress ; General Adaptation Syndrome ; Metabolism ; Energy metabolism ; Oxygen consumption ; Thyroid hormones ou Catecholamines ou Hydrocortisone

**\* Axe 6 :**

- Les méthodes de mesures et d'évaluation. Mots clés : Pain threshold ; Neurologic examination ; Pain Measurement ; Reflex ; Pain measurement ; Personality inventory ; Manifest anxiety scale ; MMPI ; Test anxiety scale ; Weights and Measures ; Calibration ; International System of Units ; Metric System ; Reference Standard ; Reference values

**\* Axe 7 :**

- Les syndromes de sevrage et de dépendance. Mots clés : Substance withdrawal syndrome ; Narcotic dependence ; Substance-Related Disorders ; Heroin Dependence ; Morphin-Dependence

**\* Axe 8 :**

- Les aspects psychologiques, la qualité de vie et les aspects économiques. Mots clés : Psychology ; Psychometrics ; Quality of life ; Cost of illness

**\* Axe 9**

- Traumatisme crânien. Mots clés : Head injuries

Les axes 1 et 2 ont ensuite été combinés avec tous les autres axes. Au total près de 10 000 articles ont ainsi été récupérés et visionnés. Les articles ont été sélectionnés en fonction de leur pertinence et de leur intérêt. Au total, 902 articles ont été sélectionnés et analysés, et 317 références ont été utilisées pour l'élaboration du texte de recommandations.

Pour certains points le groupe de travail s'est appuyé sur des recommandations pour la pratique clinique, des conférences de consensus, des recommandations d'experts.

## **Rédaction des recommandations**

Les rapports des cinq questions ont été discutés au cours des réunions plénières de l'ensemble du groupe, au cours desquelles un premier texte de recommandations a été établi. Ce texte a ensuite été soumis à un groupe de relecture multidisciplinaire. Le texte final des recommandations a ensuite été établi par le groupe de travail et accepté par l'ensemble de ses membres.

Les recommandations s'appuient sur les données disponibles dans la littérature. Les recommandations proposées tiennent compte de cette analyse de la littérature et de l'avis des experts.

## **Références**

1. Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale. Les recommandations pour la pratique clinique. Base méthodologique pour les réalisations en France. Paris : ANDEM ; 1997.

---

# **Introduction**

La sédation est l'ensemble des moyens médicamenteux, ou non, destinés à assurer le confort physique et psychique du patient et à faciliter les techniques de soins. L'indication d'une sédation doit comporter une analyse des besoins et la fixation d'objectifs précis en termes de qualité (analgésie, anxiolyse ou sédation proprement dite), d'intensité (sédation légère ou profonde avec éventuellement myorelaxation) et de durée. Une bonne connaissance des médicaments et de leurs effets secondaires, notamment hémodynamiques, et des risques d'accumulation est indispensable à la prescription adéquate des agents de la sédation. Le traitement doit pouvoir être évalué et prendre en compte les effets sur la morbidité et la mortalité et les incidences économiques. Les critères de qualité de pratique de la sédation devraient comporter des recommandations écrites sur la stratégie et un protocole écrit permettant l'analyse et l'évaluation de l'ensemble des facteurs. Cependant, peu d'études comportant des preuves scientifiques de haut niveau ont été réalisées chez des patients de réanimation.

Les articles sélectionnés ont été classés en 5 niveaux de preuve scientifique:

- Niveau 1: Grands essais comparatifs randomisés de forte puissance statistique avec résultats indiscutables; méta-analyses; analyse de décision
- Niveau 2: Petits essais comparatifs randomisés et résultats incertains
- Niveau 3: Essais comparatifs non randomisés avec groupe de sujets contrôles contemporains; suivi de cohortes
- Niveau 4: Essais comparatifs non randomisés avec groupe de sujets contrôles historiques; études cas-témoins
- Niveau 5: Pas de groupe de sujets contrôles, séries de patients

Les recommandations proposées ont été classées en grade A, B ou C selon les modalités suivantes :

- \* une recommandation de grade A est basée sur des preuves scientifiques établies par des études de fort niveau de preuve (niveau 1)
- \* une recommandation de grade B est basée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau 2)
- \* une recommandation de grade C est basée sur des études de faible niveau de preuve (niveau 3-4-5)

En l'absence de précision, les recommandations proposées correspondent à un accord professionnel fort. Cette classification a pour but d'explicitier les bases des recommandations.

## **Quels sont les objectifs de la sédation ?**

Selon les situations cliniques, on peut distinguer 4 objectifs

### **1. Améliorer le confort et la sécurité du patient et de son entourage**

La douleur, l'anxiété et l'agitation peuvent avoir des effets psychologiques et des conséquences physiologiques délétères. La douleur altère la fonction respiratoire et circulatoire, augmente le risque de complications pulmonaires, et induit une réaction endocrino-métabolique liée à la réponse au stress. L'anxiété, l'agitation peuvent être à l'origine de refus de soins et d'agressivité mettant en danger le malade et l'entourage. Ceci expose au risque de discontinuité de soins. La survenue ou la

présence de ces symptômes impose toujours une démarche diagnostique afin d'en rechercher les causes.

Malgré les difficultés d'évaluer la douleur chez l'enfant et le nouveau-né, les indications de la sédation ne diffèrent pas de celles de l'adulte. Chez le nouveau-né, l'expérience antérieure d'actes douloureux modifie la réponse comportementale ultérieure à la douleur.

L'analgésie et la sédation diminuent la réponse au stress et améliorent le rapport apport/demande en oxygène, mais ceci ne peut être recommandé comme un objectif en soi. La relation entre l'amélioration des marqueurs de la réponse au stress induite par la sédation et une incidence sur la morbidité n'est pas entièrement élucidée. Plusieurs travaux chez l'adulte et chez l'enfant ont montré qu'une analgésie-sédation efficace per- et postopératoire diminuait la morbidité (**grade C**) ou la mortalité postopératoire (**grade B**). Pour les autres patients de réanimation, on ne connaît pas les effets de la sédation ou de l'analgésie sur la morbidité ou la mortalité.

## **2. Permettre la réalisation d'actes thérapeutiques ou d'investigations dans des conditions optimales de confort et de sécurité pour le patient**

De nombreuses procédures réalisées en réanimation sont vécues chez un patient vigilant comme douloureuses et/ou anxiogènes. La sédation doit être ponctuelle dans le temps et son intensité adaptée en fonction du geste réalisé. Il est donc nécessaire d'évaluer précisément les besoins, de prendre en compte le délai d'action des agents utilisés et leurs effets secondaires et de contrôler l'efficacité des traitements.

## **3. Améliorer certaines perturbations ou conséquences physiopathologiques liées à des pathologies spécifiques**

Cet objectif concerne essentiellement des atteintes sévères respiratoires, neurologiques et circulatoires et nécessite souvent une sédation profonde.

La ventilation mécanique est l'indication la plus fréquente de la sédation en réanimation. Les buts recherchés sont la facilitation de la ventilation artificielle et l'amélioration de l'hématose. En cas de désadaptation du patient du respirateur, il faut rechercher une complication liée au patient ou aux modalités ventilatoires avant d'instaurer une sédation. Un patient confortable, sans contrainte ventilatoire importante, ne nécessite pas obligatoirement une sédation.

Dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë et l'état de mal asthmatique, la sédation a pour objectifs d'améliorer les échanges gazeux, d'éviter le baro-volotraumatisme, de diminuer les répercussions cardio-vasculaires liées au mode ventilatoire (**grade C**).

L'insuffisance circulatoire ne semble pas comporter d'objectif spécifique de sédation.

L'hypertension intracrânienne au cours des [traumatismes crâniens graves a fait l'objet de recommandations](#). Dans les autres situations neurologiques, une sédation de confort peut être préconisée. Vu l'existence fréquente de troubles de la conscience et d'une dysautonomie, les besoins sont parfois difficiles à évaluer. La sédation peut rendre impossible une évaluation neurologique fiable.

Au cours du tétanos, les objectifs sont la diminution des contractures, des paroxysmes et la correction des troubles ventilatoires liés aux contractures (**grade C**).

Les douleurs inhérentes à toute brûlure imposent le recours à une sédation continue qui doit être renforcée lors des gestes ponctuels algogènes. Cette sédation doit être adaptée en fonction des

perturbations physiopathologiques de la brûlure grave.

[L'analgésie postopératoire a fait l'objet de recommandations.](#)

#### 4. Assurer une myorelaxation

Les indications des curares qui étaient largement utilisés en réanimation sont de plus en plus restreintes, vraisemblablement en raison des effets secondaires de la curarisation prolongée. Les objectifs sont habituellement l'adaptation à la ventilation artificielle, la diminution des pressions d'insufflation, la suppression de la toux. Les curares ont été principalement utilisés dans le SDRA et l'état de mal asthmatique. Ils peuvent être indiqués dans certains traumatismes crâniens graves avec hypertension intracrânienne rebelle et dans l'hyperthermie sévère résistante aux techniques de refroidissement. Une sédation suffisamment profonde permet d'éviter le plus souvent l'utilisation des curares dont les indications doivent être fréquemment réévaluées.

## Comment évaluer les besoins ?

La sédation doit être titrée en fonction de besoins quantifiables et mesurables. Les modifications pharmacocinétiques et dynamiques chez les patients de réanimation ne permettent pas de proposer des schémas posologiques précis. L'évaluation des besoins et/ou des effets recherchés est basée sur des échelles ou scores cliniques mais qui n'ont, le plus souvent, pas été validés. La titration en fonction des effets recherchés est actuellement la meilleure méthode pour éviter une sédation insuffisante ou un surdosage.

#### L'évaluation de la douleur

L'échelle visuelle analogique est simple, a été validée, mais nécessite la coopération du patient. L'échelle verbale simple représente une alternative possible et peut aussi être remplie par l'investigateur. Plusieurs échelles ont été proposées pour éviter une évaluation trop subjective de la douleur chez le nouveau-né mais aucune n'a été validée et n'est applicable en routine.

#### L'évaluation de l'agitation et de la sédation

Elle devrait prendre en compte la conscience, l'analgésie, l'angoisse, l'agitation/les mouvements, l'adaptation au respirateur afin de cibler un niveau de sédation précis. La "Comfort scale" est une échelle de sédation validée en réanimation pédiatrique. L'échelle de Ramsay est la plus utilisée et présente une bonne reproductibilité et spécificité mais elle ne prend en compte ni l'analgésie, ni l'adaptation au respirateur (tableau 1). Une sédation optimale légère correspond à un score à 2-3, une sédation profonde à un score à 4-5. Un score à 6 correspond le plus souvent à un surdosage. L'échelle de Cambridge, dérivée du score de Ramsay, teste la conscience en 6 niveaux. L'échelle SAS (Sedation Agitation Scale) a été validée par rapport au score de Ramsay. Le score de Cook et Palma, dérivé du score de Glasgow, inclut l'évaluation de la toux et de la respiration spontanée ou sous respirateur.

La preuve d'un bénéfice réel chez tous les patients de l'utilisation d'une échelle d'évaluation de la sédation reste à apporter. Cependant, l'évaluation régulière de la profondeur de la sédation est une nécessité et, quelle que soit l'échelle utilisée, est essentielle pour adapter les posologies aux besoins des patients et éviter un surdosage source d'effets secondaires et de retards de réveil parfois prolongés (**grade C**). L'échelle de Ramsay, de par sa simplicité et sa faisabilité en pratique de

routine, est le minimum recommandé pour l'évaluation de la sédation. D'autres échelles peuvent être utilisées en fonction d'une situation donnée.

Niveau	Réponse
1	Malade anxieux, agité
2	Malade coopérant, orienté et calme
3	Malade répondant aux ordres
4	Malade endormi mais avec une réponse nette à la stimulation de la glabelle ou à un bruit intense
5	Malade endormi répondant faiblement aux stimulations ci-dessus
6	Pas de réponse aux stimulations nociceptives

Tableau 1 : Score de Ramsay (selon Ramsay *et al.* 1974)

## Quels sont les moyens ?

### 1. Les moyens non médicamenteux

L'efficacité des moyens non médicamenteux de la sédation n'a pas été validée et reste discutée. Ces moyens sont certainement recommandables et comportent la communication (information du patient, visites) et le maintien du rythme nyctéméral et de l'orientation temporo-spatiale des patients (présence de fenêtres, horloges). Les techniques d'approche psychologique (approche cognitive, hypnose, musique) ou la stimulation électrique ne sont au mieux que des adjuvants de la sédation. Chez l'enfant, la participation des parents est mieux intégrée dans les soins que la présence de la famille chez l'adulte.

### 2. Les moyens pharmacologiques

De nombreuses altérations fonctionnelles et métaboliques modifient, chez les patients de réanimation, la distribution, le métabolisme et l'élimination rénale des agents médicamenteux. Leur pharmacocinétique varie dans le temps en fonction de la durée d'administration et de l'évolution de l'état clinique. De ce fait, les données pharmacocinétiques issues d'études réalisées en anesthésie ne peuvent être extrapolées aux patients de réanimation.

#### 2.1. Les hypnotiques

**Les benzodiazépines (BZD)** sont les agents les plus utilisés (tableau 2). La demi-vie est courte pour le midazolam, intermédiaire pour le lorazépam et longue pour le flunitrazépam et le diazépam. Le midazolam est en théorie la BZD la mieux adaptée à la sédation en réanimation mais l'augmentation de la demi-vie après administration prolongée peut être à l'origine de retard de réveils.

Les BZD ont des propriétés anxiolytiques, amnésiques et, à fortes doses, hypnotiques. La relation dose-concentration plasmatique est très variable du fait de sensibilités individuelles différentes. Les BZD ont peu d'effets hémodynamiques mais entraînent une dépression respiratoire centrale dose dépendante.



L'élimination des BZD est ralentie avec un risque d'accumulation après perfusion prolongée en cas d'insuffisance hépatique (**grade C**). Chez le patient insuffisant rénal, il y a un risque d'accumulation des métabolites actifs du midazolam pouvant expliquer un retard de réveil important à l'arrêt de la perfusion (**grade C**). Les sujets âgés sont plus sensibles à l'action des BZD. Chez l'enfant, les doses nécessaires à l'obtention d'un niveau de sédation désiré sont très variables. Par rapport à l'adulte, la demi-vie est augmentée chez le nouveau-né et diminuée chez le nourrisson et l'enfant.

**Le flumazénil**, antagoniste compétitif des BZD, a une demi-vie courte de 1 heure et son utilisation comporte un risque de resédation. Il est utilisé plutôt pour évaluer l'état neurologique d'un patient ayant reçu des BZD que pour accélérer le réveil.

**Le propofol** a une demi-vie d'élimination courte (tableau 2). Le risque de retard de réveil après perfusion prolongée est moins important que pour les BZD.

Le propofol a des effets anxiolytiques et amnésiants mais pas d'action analgésique. L'effet sédatif et hypnotique est dose dépendant. Injecté en bolus, il peut entraîner une hypotension par vasodilatation et diminution du tonus sympathique. Il provoque une dépression respiratoire marquée qui est potentialisée par les morphiniques. La nature lipidique du solvant peut favoriser la croissance bactérienne ce qui nécessite des conditions de préparation stériles et le changement fréquent des seringues ou flacons (grade C).

La pharmacocinétique est peu modifiée dans l'insuffisance hépatique ou rénale (**grade C**). Chez les sujets âgés, les posologies doivent être réduites du fait de modifications cinétiques et dynamiques. Chez l'enfant de 1 à 3 ans, les doses initiales pour obtenir un effet hypnotique sont plus importantes. La sécurité en sédation prolongée chez l'enfant a été soulevée en raison de la survenue de rares cas d'acidose métabolique qui pourraient être liés au solvant. Il n'a actuellement d'AMM pour un usage prolongé, que pour les sujets de plus de 15 ans.

**L'étomidate** est un hypnotique sans effet analgésique. Il est peu déprimeur respiratoire, peu histamino-libérateur et n'a pas d'effet hypotenseur. Il diminue la production des gluco- et minéralo-corticoïdes et une surmortalité après perfusion prolongée a été attribuée à cet effet.

**La kétamine** entraîne une perte de conscience et une analgésie dose dépendante. Elle a des effets sympathomimétiques, un effet déprimeur respiratoire peu important et elle est fortement bronchodilatatrice. Des effets indésirables tels que rêves, hallucinations, parfois agitation et confusion, sont fréquents au réveil.

Parmi les **neuroleptiques**, le dropéridol et surtout l'halopéridol ont été utilisés. Ils ont des effets anti-hallucinatoires et sédatifs et peu d'effets déprimeurs respiratoires. Des torsades de pointes par allongement de l'espace QT de l'ECG ont été rapportées. Le syndrome malin est une complication rare mais grave.

**L'isoflurane** a un effet bronchodilatateur puissant mais les contraintes matérielles liées à son utilisation restreignent ses indications. Le thiopental entraîne une narcose rapide, a un effet anti-épileptique puissant et diminue la pression intracrânienne. Son utilisation prolongée comporte un risque d'accumulation.

## 2.2. Les analgésiques morphiniques

Les morphiniques utilisés sont principalement les agents agonistes purs (tableau 2). L'alfentanil, le fentanyl et le sufentanil sont respectivement 10, 50 et 500 fois plus puissants que la morphine. Le délai d'action est long pour la morphine, plus bref pour le fentanyl et le sufentanil et court pour l'alfentanil. La demi-vie d'élimination est très variable et peut être augmentée au cours de perfusions prolongées (fentanyl, alfentanil et morphine). Le fentanyl présente le plus de risque d'accumulation.

L'alfentanil s'accumule le moins mais il existe une grande variabilité interindividuelle de sa pharmacocinétique. La pharmacocinétique du sufentanil semble mieux adaptée mais ce morphinique a été peu étudié en administration prolongée en réanimation. Le rémifentanil a une durée d'action très courte et son utilisation ne se conçoit qu'en administration continue.

Les morphiniques provoquent une dépression respiratoire dose dépendante et réduisent la motricité du tube digestif. Ils ont une bonne tolérance hémodynamique. Chez l'insuffisant rénal, l'accumulation de la morphine-6-glucuronide, métabolite actif de la morphine, a été à l'origine de retards d'extubation. Les sujets âgés ont une sensibilité accrue aux morphiniques. La pharmacocinétique est peu modifiée chez l'enfant de plus de un an. Chez le nouveau-né, la clairance de la morphine et du fentanyl est diminuée.

	Posologie	Concentration plasmatique efficace (ng.mL <sup>-1</sup> )	Adaptation des posologies			
			Enfant Nouveau-né	Sujet âgé	Insuffisance rénale	Insuffisance hépatique
<b>Midazolam</b>	B : 0,03 à 0,1 mg.kg <sup>-1</sup> P : 2 à 5 mh.h <sup>-1</sup>	100 à 300	- NN + enfant	-	-	-
<b>Propofol</b>	B : 0,05 à 0,2 mg.kg <sup>-1</sup> P : 1 à 5 mg.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup>	1000 à 4000	+	-	0	0
<b>Etomidate</b>	B : 0,2 à 0,3 mg.kg <sup>-1</sup> P : 0,25 à 1,5 mg.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup>	100 à 300		-	0	
<b>Kétamine</b>	B : 1 à 2 mg.kg <sup>-1</sup> P : 0,15 à 3,5 mg.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup>	100 à 1000	0	-		-
<b>Morphine</b>	B : 0,03 à 0,1 mg.kg <sup>-1</sup> P : 1 à 5 mg.h <sup>-1</sup>		- NN	-	-	0
<b>Fentanyl</b>	B : 1 à 3 µg.kg <sup>-1</sup> P : 1 à 5 µg.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup>	1 à 2	- NN	-	0	0
<b>Sufentanyl</b>	B : 0,1 à 0,3 µg.kg <sup>-1</sup> P : 0,1 à 0,5 µg.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup>	0,05 à 0,2	- NN	-	0	0
<b>Alfentanyl</b>	B : 3 à 10 µg.kg <sup>-1</sup> P : 20 à 50 µg.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup>	25 à 75	- NN	-	0	-

Tableau 2 : Posologies et concentrations plasmatiques efficaces des principaux agents hypnotiques et

morphiniques.

B : bolus; P : perfusion ; 0 : posologie inchangée ; - : diminution de la posologie; + : augmentation de la posologie

### 3.3. Les curares

Le suxaméthonium, curare dépolarisant de délai et de durée d'action brefs, comporte un risque d'hyperkaliémie et doit être réservé exclusivement à l'intubation trachéale en urgence (**grade C**). Les curares non dépolarisants utilisés en réanimation sont les curares stéroïdiens (pancuronium, vécuronium, rocuronium) et ceux de la famille des benzyloquinolines (atracurium, cisatracurium). Le pancuronium et le vécuronium comportent un risque d'accumulation. Les autres curares ont une durée d'action équivalente, dite intermédiaire. Les curares stéroïdiens ont un métabolisme hépatique et une élimination rénale. Chez l'insuffisant rénal ou hépatique, ces curares ou leurs métabolites peuvent s'accumuler et conduire à une curarisation prolongée. Le métabolisme des benzyloquinolines est indépendant de la fonction hépatique et rénale. Les curares ont des effets hémodynamiques modérés (pancuronium, atracurium) ou nuls (vécuronium, rocuronium, cisatracurium). L'atracurium entraîne le plus de libération d'histamine. De nombreuses interactions pharmacologiques médicamenteuses peuvent modifier de manière significative la durée d'action des curares. La curarisation prolongée résulte d'une accumulation du curare ou de l'un de ses métabolites actifs. Les cas rapportés concernaient le plus souvent le vécuronium utilisé chez des patients en insuffisance rénale ou hépatique. Le monitoring diminue mais n'annule pas ce risque. La neuromyopathie de réanimation est d'origine multifactorielle mais un surdosage en curare peut jouer un rôle. L'association de doses élevées de curares et de corticoïdes est un facteur de risque suspecté.

## Comment évaluer le traitement ? Quels sont les éléments de choix d'un agent médicamenteux ?

### 1. Monitoring et modalités de surveillance

La surveillance de la profondeur de la sédation est recommandée (**grade C**). Elle permet, à l'intérieur d'une équipe, de fixer des objectifs de la sédation ce qui évite probablement la dérive vers un surdosage majeur en agents médicamenteux, source de retard de réveil à l'arrêt. L'échelle de Ramsay est d'utilisation simple et pratique en routine : un niveau 2-3 correspond à une sédation légère et un niveau 4-5 à une sédation profonde (**grade C**).

Le monitoring de la curarisation est recommandé (**grade B**). Il permet d'éviter un surdosage important (**grade C**). La réalisation d'un " train de quatre " par stimulation électrique du nerf cubital ou facial semble la technique la plus simple et la plus sûre. L'objectif est l'obtention d'une ou de deux réponses au " train de quatre " (**grade C**). Une mesure toutes les 4 heures semble suffisante après obtention d'un état stable mais elle doit être plus rapprochée lors des modifications du débit de perfusion (**grade C**).

### 2. Les éléments de choix d'un agent hypnotique ou morphinique

Du point de vue pharmacocinétique, le midazolam et le propofol sont les deux agents hypnotiques les mieux adaptés pour la sédation en réanimation (**grade C**). Du point de vue pharmacodynamique, les études propofol vs midazolam réalisées chez des patients de réanimation ont montré un délai de

réveil plus court ou identique (**grade B**) et moins variable avec le propofol et des retards de réveil exceptionnels alors qu'ils pouvaient être importants après perfusion prolongée de midazolam.

Les inconvénients du propofol sont un effet hypotenseur lors d'injection de bolus, l'apport important de lipides, la possibilité de croissance bactérienne dans le produit et son coût.

Le midazolam, à faible dose, a des effets anxiolytiques et amnésiants mais pas d'effet hypnotique marqué, ce qui peut être intéressant chez le patient non ventilé ou lorsque qu'il est utile de maintenir un contact avec le patient. L'association d'hypnotiques et de morphiniques est justifiée en raison de leurs effets qui se potentialisent, ce qui permet de diminuer les doses, les effets secondaires et le risque d'accumulation (**grade C**). Il n'y a pas d'argument pour recommander plutôt une administration continue ou discontinue des agents.

### 3. Les éléments de choix d'un curare

Les études comparatives ou non ne permettent pas de recommander préférentiellement un curare sauf chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques chez lesquels l'atracurium ou le cisatracurium doivent être préférés (**grade C**).

### 4. Quelles sont les incidences économiques de la sédation ?

L'ensemble des médicaments de la sédation représente un coût très important en réanimation. Une sédation trop importante peut avoir des effets délétères et risque d'aggraver la morbidité et d'augmenter les coûts indirects par la prolongation de la durée de séjour. Les études pharmaco-économiques comparant différents protocoles de sédation sont peu nombreuses et difficilement transposables d'un pays à l'autre en raison des différences de coût. Pour une sédation courte (< 24 heures), le coût global est à l'avantage du propofol (**grade C**). En France, en raison du coût journalier de la sédation avec le propofol 10 fois plus élevé qu'avec le midazolam, le propofol ne peut être une alternative raisonnable au midazolam que pour des sédations courtes.

## Quelle est la stratégie de la sédation ?

### 1. Améliorer le confort et la sécurité du patient et de son entourage

Le confort et la sécurité du patient peuvent être améliorés dans une large mesure par des moyens non médicamenteux comportant :

- la communication, l'information du patient, la facilitation des visites par l'entourage familial,
- la limitation des nuisances liées à l'environnement, notamment le bruit,
- la préservation du cycle jour-nuit par la présence de fenêtres, d'une horloge dans la chambre, la diminution, si possible, des réveils nocturnes,
- une position et une fixation adéquates des sondes et des cathéters,
- l'absence, sauf situations d'urgence, de contention mécanique,
- l'adaptation des paramètres ventilatoires aux besoins du patient.

L'analgésie peut être réalisée par une anesthésie locale, une anesthésie loco-régionale, des analgésiques par voie générale. Les antalgiques non morphiniques peuvent être utilisés mais leur administration prolongée est souvent limitée par leurs effets secondaires. Les morphiniques sont les

analgésiques de choix pour les patients de réanimation. Les besoins du patient et l'effet antalgique doivent être régulièrement évalués.

Pour l'anxiolyse (sédation légère), le midazolam (1 à 3 mg.h<sup>-1</sup>) est la benzodiazépine recommandée. L'objectif clinique est un score de Ramsay à 2-3. Les autres benzodiazépines comportent un risque d'accumulation plus important (**grade C**). Le propofol (1 à 3 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>) est une alternative mais le coût est plus élevé. Les benzodiazépines, voire les neuroleptiques per os, peuvent être utilisées chez les patients sous nutrition entérale stable.

## **2. Améliorer certaines perturbations ou conséquences physiopathologiques liées à des pathologies spécifiques (sédation profonde)**

La sédation profonde correspond à un score de Ramsay à 4-5. Un score à 6 correspond le plus souvent à un surdosage. Les indications sont essentiellement une défaillance respiratoire sévère comportant des contraintes ventilatoires importantes, une hypertension intracrânienne sévère. Les actes douloureux doivent être traités ponctuellement et ne justifient pas une augmentation de l'analgésie-sédation de base. En l'absence de douleurs, un hypnotique peut éventuellement être utilisé seul mais, si le niveau de sédation est insuffisant, l'association d'un morphinique est recommandée pour diminuer le risque d'effet secondaire et un surdosage (**grade C**).

Pour une sédation brève (< 24 heures), le midazolam et le propofol sont les deux hypnotiques recommandés (**grade C**). Chez l'adulte, le propofol est indiqué lorsqu'un réveil et une extubation rapides sont prévus après l'arrêt de la sédation ou lorsqu'une évaluation neurologique rapide et fiable est nécessaire (**grade B**). La posologie est de 2 à 5 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>. La sédation par le propofol n'est pas recommandée chez le jeune enfant. Lorsqu'un réveil ou une extubation rapides ne sont pas prévus, le midazolam est préférable en raison du coût élevé du propofol. La posologie est de 2 à 5 mg.h<sup>-1</sup> (enfant 50 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>). Pour les morphiniques, la morphine (1 à 5 mg.h<sup>-1</sup>) est recommandée en première intention (**grade C**). Le sufentanil a des propriétés pharmacocinétiques intéressantes mais ne peut être recommandé en raison des données insuffisantes sur son utilisation en réanimation.

Pour une sédation supérieure à 24 heures, le midazolam est l'agent recommandé (**grade C**). Chez le patient insuffisant rénal, le risque d'accumulation et de retard de réveil nécessite une surveillance particulièrement attentive du niveau de sédation (**grade C**). Pour les morphiniques, la morphine ou le fentanyl (1 à 5 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>) sont recommandés en première intention. La morphine doit être évitée chez l'insuffisant rénal.

## **3. Permettre la réalisation d'actes thérapeutiques ou d'investigations dans des conditions optimales de confort et de sécurité pour le patient**

Les critères de choix d'un médicament sont un délai et une durée d'action courts, une stabilité hémodynamique et une titration simple (**grade B**). Les gestes douloureux de courte durée peuvent être réalisés sous anesthésie locale, mais une analgésie morphinique est souvent nécessaire. Lorsque les patients sont déjà sédatisés par une benzodiazépine et un morphinique, l'injection en bolus d'un de ces deux produits est la méthode la plus simple pour approfondir la sédation mais il faut veiller à synchroniser le délai d'action avec l'acte thérapeutique (**grade C**).

L'étomidate (0,2 à 0,3 mg.kg<sup>-1</sup> en bolus et 0,25 à 1,5 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> en perfusion continue courte inférieure à 2 heures) est intéressant chez les patients dont l'état hémodynamique est instable (**grade C**). Le propofol peut être utilisé en perfusion continue (3 à 9 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>) en associant si nécessaire des bolus de faibles doses (10 à 20 mg). Chez le patient traumatisé crânien, le thiopental ( bolus de 1 à 3 mg.kg<sup>-1</sup>) administré immédiatement avant les soins permet de juguler les poussées

d'hypertension intracrânienne (**grade B**). La kétamine ( $1-2 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) peut être indiquée pour la réalisation des pansements complexes, par exemple chez le brûlé (**grade C**). Elle peut être utilisée chez l'enfant ( $1-2 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) et les patients en ventilation spontanée.

Pour les actes justifiant une analgésie profonde chez un patient ventilé, l'alfentanil est théoriquement le morphinique de choix en raison de son délai d'action bref (**grade C**). Des posologies faibles de l'ordre de  $3 \text{ à } 10 \text{ mg.kg}^{-1}$  sont recommandées et la posologie en perfusion continue est de  $20 \text{ à } 50 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ .

Pour les curares, le vécuronium, le rocuronium et le cisatracurium sont à préférer à l'atracurium chez les patients à risque d'hypotension (**grade C**). Le rocuronium a le délai d'action le plus court.

#### 4. Situations particulières

Dans l'état de mal asthmatique, la kétamine ( $0,15 \text{ à } 3,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) peut être intéressante (**grade C**). Pour les états d'agitation dus au sevrage éthylique et le delirium tremens, les benzodiazépines sont indiquées (**grade C**). Les neuroleptiques, halopéridol ( $2 \text{ mg}$  en bolus et  $2 \text{ à } 5 \text{ mg.h}^{-1}$  en perfusion continue) sont indiqués en deuxième intention le plus souvent en association avec les BZD (**grade C**). Chez les brûlés, l'association d'une benzodiazépine et d'un morphinique est le traitement de référence. La kétamine, ou l'alfentanil chez un patient ventilé, sont recommandés pour l'analgésie lors de la réalisation des pansements (**grade C**).

Chez le nouveau-né prématuré, les techniques comportementales pourraient diminuer la réponse au stress. Quoique insuffisamment documentée, l'utilisation de l'EMLA pour les douleurs liées aux ponctions vasculaires est recommandée. Le risque de surdosage des BZD est particulièrement important. Pour le midazolam, la posologie doit être adaptée en fonction de l'âge gestationnel. La posologie de la morphine est comprise entre  $7 \text{ et } 20 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ . Le fentanyl peut aussi être utilisé. L'alfentanil n'est pas recommandé.

#### 5. La curarisation en réanimation

Une curarisation ne se conçoit que chez un patient correctement sédaté. Le pancuronium a le coût le plus faible mais peut entraîner une tachycardie et a le risque d'accumulation le plus important. L'administration en bolus itératifs doit être préférée. Les autres curares non dépolarisants peuvent tous être utilisés. Chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques, l'atracurium et le cisatracurium doivent être préférés (**grade B**). Chez les patients à risque d'hypotension, l'atracurium en bolus doit être évité (**grade C**).

#### 6. L'arrêt de la sédation

Il n'existe pas de données permettant de recommander une modalité précise d'arrêt de la sédation. Chez les patients aux réserves cardiaques ou respiratoires limitées, un sevrage progressif est préférable pour limiter le risque de décompensation liée à une augmentation brutale de la demande en oxygène. Il n'y a pas d'argument pour recommander le flumazénil dans le but d'accélérer le réveil (**grade C**). Le traitement du syndrome de sevrage après arrêt d'une sédation par les benzodiazépines ou les morphiniques consiste à réintroduire la sédation puis de diminuer progressivement les posologies. L'utilisation en réanimation de la clonidine dans cette indication n'est pas validée. La prévention de ces syndromes est basée sur la limitation de la durée et des doses des agents utilisés et sur l'évaluation régulière des indications et des besoins des patients.

---