

LA SEDATION ET L'ANALGESIE EN REANIMATION: PLACE DES NOUVELLES MOLECULES.

Jean MANTZ

Service d'Anesthésie-Réanimation SMUR, Hôpital Beaujon, 100 Bd du Général Leclerc 92110 CLICHY

L'essentiel des soins prodigués à un patient de réanimation vise à lutter contre la ou les défaillances viscérales qui justifient l'admission du patient et/ou son maintien en réanimation. Cette prise en charge génère néanmoins une situation pénible pour le patient, accompagnée de douleurs fréquentes et intenses. Ceci explique l'intérêt récent porté par les sociétés savantes nord-américaines et françaises pour proposer des recommandations de prise en charge de la douleur et de la sédation en réanimation (1,2). Cependant, ces recommandations sont empiriques et ne distinguent pas toujours sédation et analgésie. Une large enquête nationale de pratiques sur la qualité de la prise en charge de la douleur (et de la sédation) en réanimation a eu lieu en 2004 auprès de 44 services de réanimation (Dolorea, 1400 patients), dont les résultats sont en cours d'analyse.

Objectifs de la sédation et de l'analgésie en réanimation

Le recours à la sédation et à l'analgésie en réanimation répond à 3 objectifs distincts (3) : lutter contre la douleur, améliorer l'oxygénation tissulaire, prévenir les désordres neuropsychiques.

Il est connu depuis longtemps que la douleur en réanimation est fréquente et intense. Par exemple, 5 jours après leur sortie de réanimation post-chirurgicale, 63% des patients ont décrit leur douleur comme modérée à sévère (4). Près de la moitié d'une cohorte de 5000 patients a déclaré avoir eu une expérience douloureuse pendant son séjour en réanimation, et pour 15% d'entre eux, cette douleur a été qualifiée de sévère. Les causes de douleur sont nombreuses en réanimation, liées aux lésions tissulaires (fractures non stabilisées, oedème des parties molles, brûlures, chirurgie ostéoarticulaire, thoracique ou abdominale), au patient et surtout aux soins. Ainsi, l'aspiration trachéale, l'ablation des drains thoraciques et la mobilisation du patient au cours des pansements sont régulièrement cités comme étant les gestes les plus douloureux, avec des valeurs mesurées par échelle visuelle analogue (EVA) comprises entre 30 et 100 mm (5). Ce premier objectif relève des produits analgésiques, morphiniques et non morphiniques.

Il est évident que la sédation et l'analgésie en réanimation permet d'adapter le patient à la ventilation mécanique, en particulier lors des modes ventilatoires non physiologiques, et/ou de réduire la consommation en oxygène tissulaire (3). Il s'agit alors de restaurer une balance favorable entre apports et besoins pour des patients en situation de dette tissulaire en oxygène. En neuroréanimation, la sédation est une thérapeutique à part entière parmi celles utilisées pour le traitement de l'hypertension intracrânienne. Ce second objectif relève à la fois des analgésiques et des agents sédatifs (benzodiazépines, hypnotiques intraveineux, neuroleptiques).

L'analyse des souvenirs gardés par les patients après leur séjour en réanimation montre qu'une majorité de patients se plaint d'inconfort et d'angoisse, parmi lesquelles figurent la

douleur, le manque de sommeil, le sentiment d'abandon, l'impossibilité de communiquer, des hallucinations, des cauchemars (6). Les troubles du sommeil sont particulièrement fréquents en réanimation, favorisés notamment par l'environnement, la ventilation mécanique et la douleur (7). A plus long terme, le séjour en soins intensifs est une cause possible du syndrome de stress post-traumatique (PTSD), défini par l'association de cauchemars et insomnies, un état d'anxiété permanente et des réactions de panique pour tout ce qui rappelle l'événement initial. Cependant, des travaux récents n'ont pas pu montrer un rôle protecteur de la sédation pharmacologique vis-à-vis des souvenirs désagréables et des séquelles neuropsychiques. L'importance de ces troubles neurosychiques serait davantage liée à la durée de séjour en réanimation. Cet objectif thérapeutique est donc discuté actuellement.

Moyens de la sédation et de l'analgésie en réanimation

La réalisation de ces objectifs se heurte dans la réalité quotidienne à 2 écueils principaux : une difficulté réelle pour évaluer la douleur chez le patient sédaté, et des habitudes souvent inappropriées de prescription médicamenteuses.

Evaluation

La sédation n'est pas l'analgésie, et de nombreuses causes d'agitation ne sont pas forcément douloureuses, comme par exemple, les états infectieux graves et les troubles métaboliques. Il est donc impératif de distinguer douleur et agitation et, pour cela, d'utiliser des outils d'évaluation pour apprécier séparément l'état d'analgésie (réponse à un stimulus douloureux) et de sédation (réponse à un stimulus d'éveil).

De nombreuses échelles du niveau de sédation existent (3), la plus connue et la plus ancienne étant l'échelle de Ramsay. Simple et reproductible, elle a l'inconvénient d'être peu précise, de quantifier grossièrement l'état d'agitation et de ne pas prendre en compte la réaction du patient à la ventilation mécanique. C'est pourquoi d'autres échelles de sédation ont été proposées, dont la pertinence a été analysée. Toutes ces échelles sont basées sur l'observation du degré de sédation (éveil à un stimuli verbal ou tactile) ou d'agitation du patient (comportement, mouvements spontanés). Deux échelles d'évaluation de la sédation ont été proposées récemment : l'échelle de Richmond, qui quantifie de façon précise le temps d'ouverture des yeux à une stimulation non douloureuse et l'échelle ATICE, qui combine l'évaluation de la tolérance du patient à son environnement (ou degré d'analgésie) et son degré de vigilance. Outre ses qualités propres, cette échelle souligne les caractères d'une prise en charge idéale de la douleur et de la sédation : un patient calme, coopérant, n'éprouvant aucune douleur aux soins.

L'évaluation de la douleur en réanimation est difficile. Chez l'adulte, une échelle comportementale de douleur a été proposée pour le patient sédaté et ventilé (échelle BPS) . L'échelle BPS comporte l'observation de 3 critères : l'expression du visage, le tonus des membres supérieurs, et l'adaptation au ventilateur, dont la pertinence a été récemment confirmée]. Chez des patients profondément sédatés (score de Ramsay entre 4 et 6), des procédures douloureuses (aspiration trachéale, mobilisation pour pansement) ont provoqué une augmentation significative du score BPS par rapport à la situation de repos, 4 fois plus importante que les variations entraînées par des soins non douloureux (pansement de voie veineuse centrale, pose de bas de contention). L'intérêt principal de l'échelle BPS est de mesurer l'intensité d'une réponse à un stimulus douloureux standardisé (aspiration trachéale).

Les techniques de quantification de la profondeur de l'anesthésie ont aussi été testées en réanimation pour évaluer la douleur ou le niveau de sédation : variabilité de la fréquence cardiaque, analyse quantitative de l'EEG (spectre de puissance), potentiels évoqués auditifs, indice bispectral (BIS). Aucune de ces méthodes ne peut remplacer les échelles cliniques. Ainsi, la valeur de BIS est très variable d'un patient à l'autre (de 20 à 100), sans être bien corrélée avec le niveau clinique de sédation. Ceci peut s'expliquer par la présence de nombreux facteurs confondants (lésion cérébrale, analgésie, barbituriques, mouvements musculaires,...) et de l'origine encore mal connue des variations du BIS.

2.2. Traitement

Certaines enquêtes ont fait état de plus de 50% des patients sous sédation et analgésie en Europe et jusqu'à 90% aux USA. Ainsi, le recours aux médicaments hypnotiques (midazolam, propofol) et analgésiques (morphine, fentanyl, sufentanil, rémifentanil) en administration intraveineuse continue est devenu la règle en réanimation. Cependant, les posologies de ces agents sont déterminées le plus souvent de manière empirique, sans évaluation préalable, à la demande du personnel soignant. Une telle attitude expose le patient à un risque de surdosage. Ceci a été clairement montré avec l'emploi de midazolam en administration continue chez 60 patients (groupe standard), dont la durée de ventilation mécanique et de séjour en réanimation a été allongée de 2 jours par rapport à un groupe de 68 patients ayant reçu de manière intermittente le midazolam (groupe protocole)(8). De plus, l'absence d'évaluation du niveau de vigilance a entraîné une prescription plus fréquente d'examen à visée neurologique dans le groupe standard (27% versus 9%). Ces résultats ont été confirmés récemment, avec mise en évidence d'une réduction des complications liées au séjour en réanimation chez les patients ayant reçu de manière intermittente une sédation (3). Cet impact de la sédation pharmacologique s'explique surtout par l'accumulation des produits sédatifs dans l'organisme, et l'absence de modèles pharmacologiques en réanimation. La notion de demi-vie contextuelle, déterminée en anesthésie après quelques heures d'administration, n'est pas valable en réanimation en raison d'une durée d'administration des produits sur plusieurs jours. Pour les produits analgésiques, aucune donnée n'existe quant à leur impact sur ces paramètres (durée de ventilation mécanique, durée de séjour, complications).

Comme pour l'évaluation de la sédation et l'analgésie, il faut administrer de manière séparée les agents de la sédation et les agents analgésiques. Pour chaque classe de médicament (sédatifs, analgésiques), il semble que le choix du produit ne soit pas un élément déterminant. Par exemple, des études récentes n'ont pas montré que le rémifentanil était vraiment supérieur au fentanyl en terme de délai d'extubation, de score de douleur, de recours à un sédatif, de durée de séjour en soins intensifs ou en réanimation (9-11). De même, l'emploi du propofol n'a d'intérêt que pour des durées courtes de sédation (≤ 36 heures), permettant un gain de 2 heures par rapport au midazolam lors de l'extubation trachéale(12). En revanche, il faut privilégier l'adaptation permanente de la sédation et de l'analgésie aux besoins du patient : évaluation régulière du niveau de sédation et d'analgésie au repos et au cours de stimulus (par exemple, aspiration trachéale), titration de l'analgésie au moment des soins douloureux, emploi d'algorithmes de prescription thérapeutique. Il a bien été montré que des protocoles de sédation et d'analgésie permettaient une réduction des durées de ventilation et de séjour en réanimation (3). Chez des patients sans lésion intracrânienne, l'emploi d'un algorithme d'utilisation de midazolam et de fentanyl pour maintenir un haut niveau de vigilance et une bonne tolérance au ventilateur (mesure régulière de l'échelle ATICE) (groupe protocole) a permis de réduire de 6

jours la durée de ventilation mécanique par rapport à un groupe standard (13) les posologies de fentanyl ont été comparables entre les 2 groupes, tandis que celles du midazolam ont été sensiblement plus élevées dans le groupe contrôle. Aussi, l'essentiel de la sédation et d'analgésie en réanimation repose sur l'élaboration et le respect de protocoles écrits pour l'équipe soignante. En cas d'inconfort ou d'agitation, la recherche d'une insuffisance d'analgésie doit être première dans la décision thérapeutique. Quelle que soit la stratégie adoptée (titration, protocole écrit, sédation intermittente), il est indispensable d'impliquer l'ensemble du personnel soignant (médecins, infirmiers, kinésithérapeute) à la prise en charge de la douleur et de la sédation en réanimation pour définir et ajuster les objectifs et les besoins de l'équipe.

On comprend bien que le bénéfice d'un protocole de sédation d'analgésie, dans l'état actuel de connaissances, privilégie le choix d'un algorithme et non celui d'un analgésique ou d'un hypnotique particulier. La place de nouvelles molécules comme le remifentanyl n'a donc pas de spécificité pour l'instant par rapport à d'autres morphiniques de plus longue durée d'action. Il reste à évaluer une stratégie de traitement premier de la douleur par une base de remifentanyl adaptable en fonction du nyctémère, avec compléments d'hypnotiques si nécessaire.

La catégorie des agonistes adrénergique alpha 2 a fait apparaître sur le marché américain et asiatique une nouvelle molécule, la dexmedetomidine. Cette molécule a des propriétés très intéressantes qui en font un candidat de choix pour une monosédation et analgésie en réanimation (14) : elle est sédative, anxiolytique, analgésique, ne déprime pas la ventilation, réduit la CMRO₂, ne nécessite pas d'adaptation posologique ne cas d'insuffisance rénale ou hépatique et aurait un effet bénéfique sur la survie postopératoire chez les coronariens. Comme tous les agents alpha 2 adrénergiques, elle est vasodilatatrice et bradycardisante, car elle possède un effet sympatholytique puissant. Elle a été utilisée avec succès en réanimation, procurant un effet d'épargne morphinique et en benzodiazépines très important. Son effet le plus spectaculaire est certainement le maintien de la réactivité neurologique à la demande, qui permet une évaluation neurologique fiable à tout moment. Cette molécule tarde cependant à se développer sur le marché américain et n'a pas obtenu l'AMM sur le marché européen. Comme le remifentanyl, la place de la dexmedetomidine ou de toute autre nouvelle molécule ne se conçoit que dans des algorithmes de traitements comprenant la mesure régulière des scores d'analgésie et de conscience/tolérance.

Enfin, une piste intéressante à évaluer est la sédation à objectif de concentration avec un produit comme le propofol. Cependant, la notion de demi-vie contextuelle n'est plus applicable en l'état après plusieurs jours de perfusion continue. De plus, aucun modèle PK/PD établi chez des sujets ASA1 en anesthésie (Marsh, Schnyder) n'est transposable en l'état à un patient de réanimation dont on sait que les modifications pharmacocinétiques sont nombreuses (modification des clearances, du métabolisme, des volumes de distribution). L'intérêt de cette approche est d'éviter l'accumulation des produits de sédation et de délivrer la bonne concentration d'agent quand cela est indispensable.

Il est enfin un domaine quasiment inexploré : la gestion de l'arrêt de la sédation au moment du sevrage respiratoire. Cette période peut durer quelques jours jusqu'à l'extubation trachéale. Elle est source de douleurs pour le patient (aspiration trachéale, pansements,...), sans recours possible aux posologies analgésiques qu'il recevait auparavant. De plus, des syndromes de sevrage aux benzodiazépines et aux morphiniques ont été décrits, souvent associés à la durée de ventilation et aux fortes posologies de sédatifs et d'analgésiques.

En conclusion, la sédation et l'analgésie en réanimation doivent trouver un juste équilibre, ni insuffisante (douleur, agitation), ni excessive (allongement de la durée de séjour, surcoût). Il est bien montré qu'une administration systématique et excessive d'agents sédatifs a un impact sur la durée de ventilation et de séjour en réanimation. L'effort actuel doit porter sur le maintien à un niveau le plus faible possible de la sédation pharmacologique, sur l'évaluation et le traitement de la douleur aux moments des soins douloureux, et sur l'utilisation de protocoles écrits pour la gestion quotidienne de la sédation et de l'analgésie en réanimation. Les nouvelles molécules doivent trouver leur place au sein d'algorithmes de traitement comprenant la mesure régulière des scores d'analgésie et de sédation.

Références.

1. Jacobi J, Fraser G, Coursin D et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002; 30: 119-41
2. Société française d'anesthésie et de réanimation et Société de réanimation de langue française. *Sédation, analgésie et curarisation en réanimation : recommandations pour la pratique clinique*. Paris, Elsevier 2000.
3. Payen JF, Mantz J : La sédation et l'analgésie en réanimation. Conférences d'Actualisation du Congrès National d'Anesthésie Réanimation, 23-26 septembre 2005, Paris.
4. Puntillo KA. Pain experiences of intensive care unit patients. *Heart Lung* 1990; 19: 526-33.
5. Stanik-Hutt JA, Soeken KL, Belcher AE, Fontaine DK, Gift AG. Pain experiences for traumatically injured patients in a critical care setting. *Am J Crit Care* 2001; 10: 252-9.
6. Rotondi AJ, Chelluri L, Sirio C, Mendelsohn A, Schulz R, Belle S, Im K, Donahoe M, Pinsky MR. Patients' recollections of stressful experiences while receiving prolonged mechanical ventilation in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2002; 30: 746-52.
7. Parthasarathy S. Sleep during mechanical ventilation. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10: 489-94.
8. Kress JP, Pöhlman AS, O'Connor MF et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342: 1471-7.
9. Muelljeans B, Lopez A, Cross MH, et al. Remifentanyl versus fentanyl for analgesia based sedation to provide patient comfort in the intensive care unit: a randomized, double-blind controlled trial. *Crit Care* 2004; 8: R1-R11.
10. Dahaba A, Grabner T, Rehak P et al. Remifentanyl versus morphine analgesia and sedation for mechanically ventilated critically ill patients: a randomized double blind study. *Anesthesiology* 2004; 101: 640-6
11. Breen D, Karabinis A, Malbrain M, et al. Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using remifentanyl with standard hypnotic-based sedation for up to 10 days in intensive care unit patients: a randomised trial. *Critical Care* 2005; <http://ccforum.com/content/9/3/R200>
12. Walder B, Elia N, Henzi I et al. A lack of evidence of superiority of propofol versus midazolam for sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a qualitative and quantitative review. *Anesth Analg* 2001; 92: 975-83.
13. De Jonghe B, Bsatui-Garin S, Fangio P et al. Sedation algorithm in critically ill patients without acute brain injury. *Crit Care Med* 2005; 33: 120-7
14. Martin E, Ramsay G, mantz J et al. The role of the alpha2 adrenoceptor agonist dexmedetomidine in postsurgical sedation in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2003; 18: 29-41