



**UFR DE MÉDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES**
Université Clermont Auvergne



Choix des drogues

Session sédation

Dr Claire Dupuis,
Médecine Intensive et Réanimation
CHU Clermont Ferrand





Plan

- Définition et objectifs de la sédation en réanimation
- Rappels de pharmacocinétique
- Les hypnotiques
 - Les gaz halogénés
- Les analgésiques
- Le choix des drogues



Définition de la sédation

- « 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. »
- Sédation = analgésie + narcose
- « Sédation analgésie » (SA)

Objectifs de la sédation-analgésie

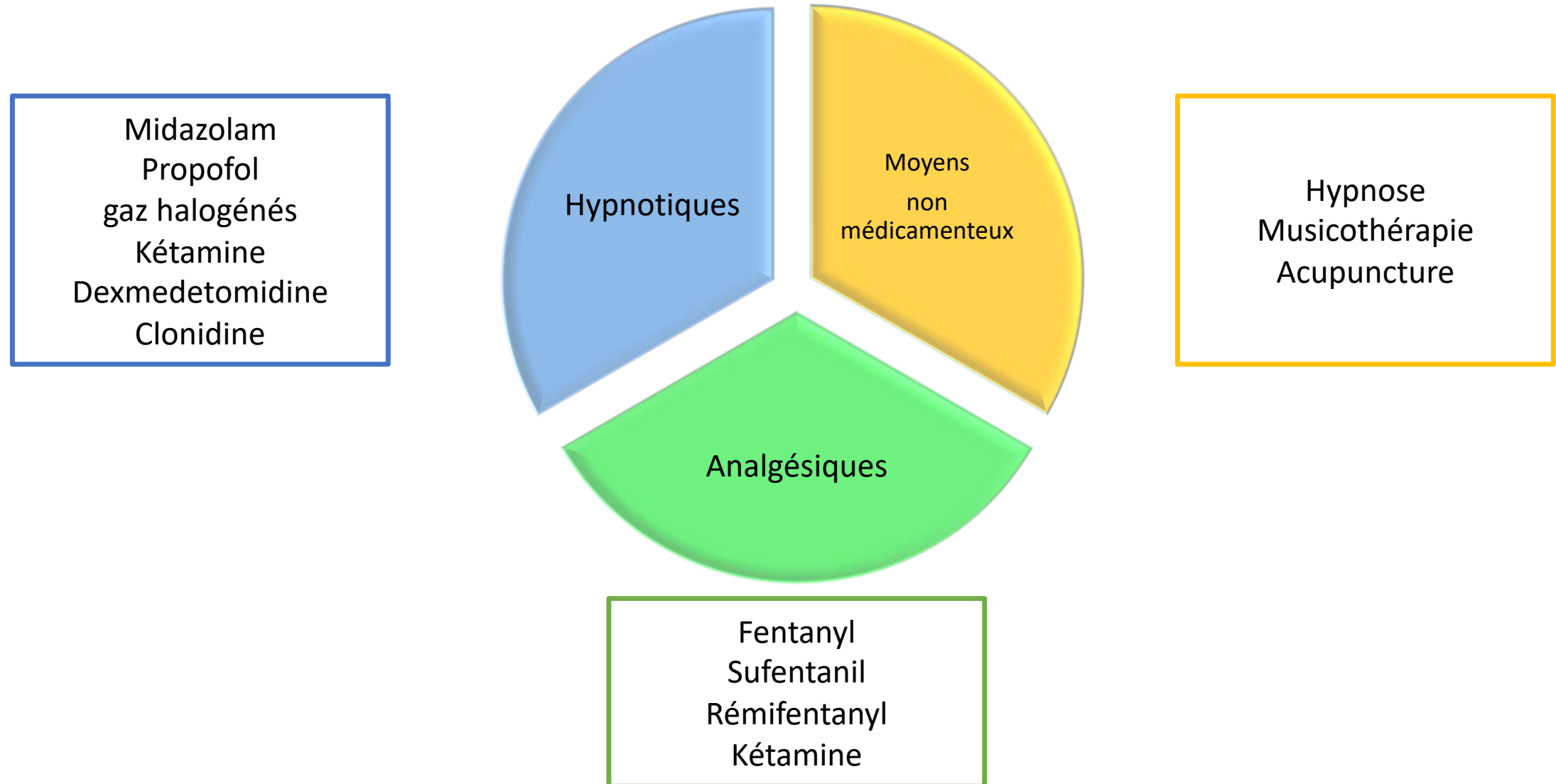
Objectifs communs

- Diminuer les risques
- Préserver l'intégrité physique et psychologique notamment avec le traitement de la douleur
- Faciliter les soins et l'adaptation au ventilateur
- Réalisation de gestes courts à visée diagnostique et/ou thérapeutique

Objectifs spécifiques

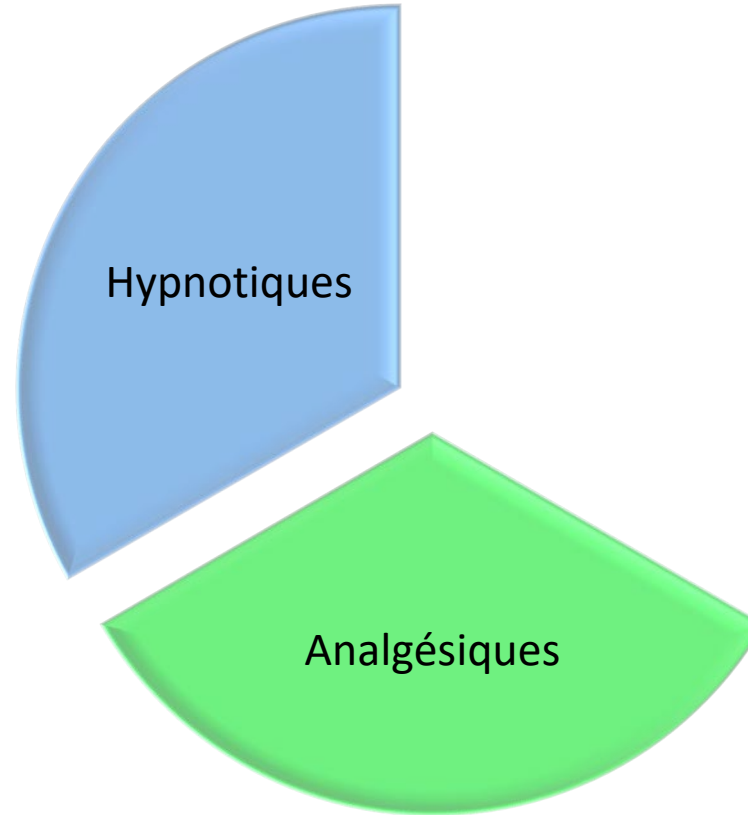
- Cérébrolésé : contrôle de la pression intra crânienne
- SDRA : amélioration des échanges gazeux
- État de choc : diminution de la consommation en oxygène
- Orage rythmique : atténuer l'activité sympathique

Comment sédater les patients



Comment sédater les patients

Midazolam
Propofol
Agent halogéné
Kétamine
Dexmedetomidine
Clonidine



Fentanyl
Sufentanil
Rémifentanyl
Kétamine

Rappels de pharmacocinétique

Demi-vie ($t_{1/2}$)

- Temps nécessaire pour une diminution de moitié de la concentration plasmatique

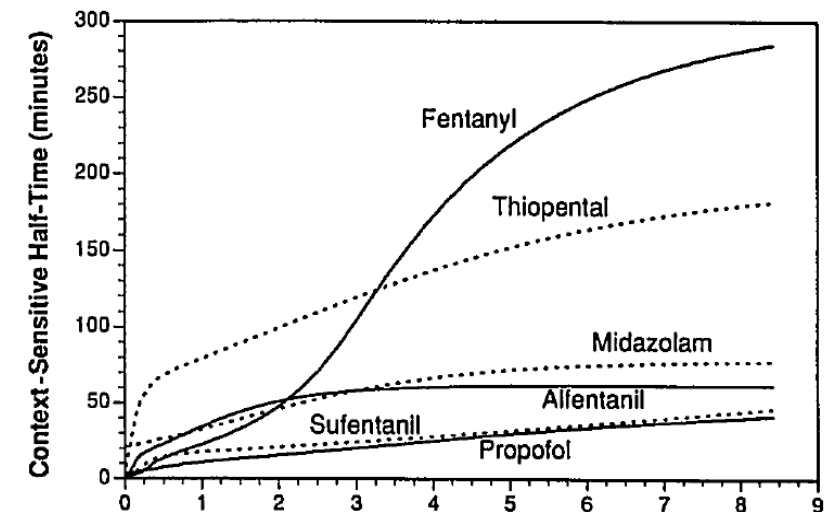
5 demi-vies

- Temps nécessaire pour avoir une concentration nulle

Demi-vie contextuelle ($CST_{1/2}$)

- Temps nécessaire à la diminution de 50% de la concentration d'une substance perfusée en continue.

Demi-vie contextuelle



Pharmacocinétique en réanimation?

La plupart des études sont faites sur des sujets sains !

Modifications liées à la réanimation

- Insuffisance rénale, insuffisance hépatique, modification du volume de distribution, hypoalbuminémie, état de choc, interactions médicamenteuses...

Interaction avec les troubles neurologiques déjà préexistants

- Dysfonctions cognitives, encéphalopathies, certains patients pouvant être profondément sédatés « naturellement »

Population hétérogène

- Âge, sexe, poids, comorbidités...

→ Modification du délai et de la durée d'action des différentes molécules

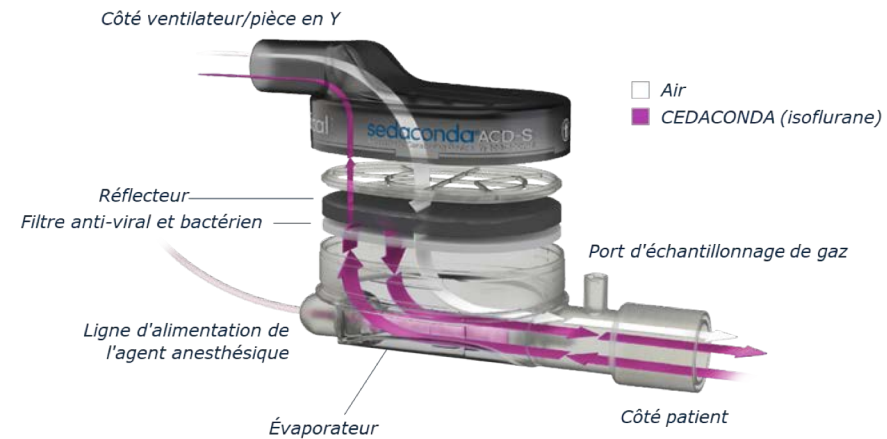
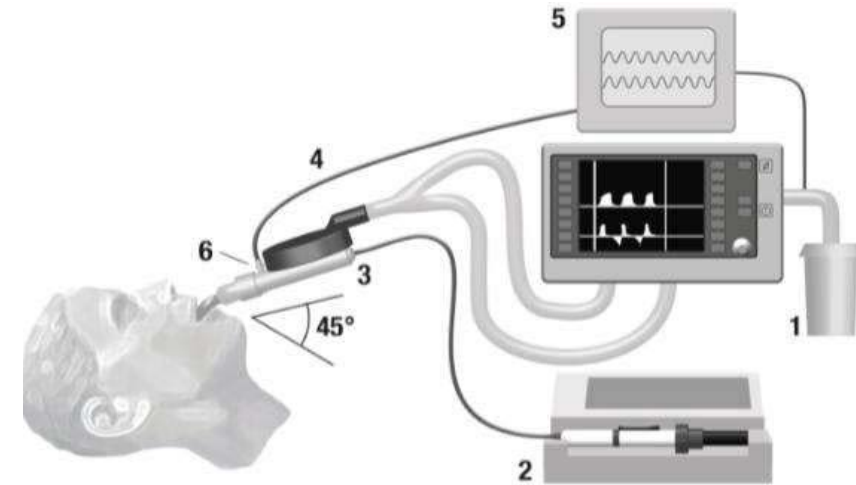


Les hypnotiques

Midazolam
Propofol
Agents halogénés
Kétamine
Dexmedetomidine
Clonidine

Hypnotiques

Les gaz halogénés



Pharmacocinétique - pharmacodynamie

Induction



Administré par les voies respiratoires et les poumons



Absorption alvéolaire rapide



Transmis au cerveau par la circulation sanguine



Induction rapide de la sédation

À l'équilibre

- Concentration cérébrale d'anesthésie connue: très rapidement équilibre entre la concentration cérébral et la concentration alvéolaire
- Action dépend de la Fraction inspirée, de la membrane alvéolo-capillaire
- Monitoring surtout avec la Fet: Fraction expirée → Sévoflurane: 0,6-1%/Isoflurane: 0,4-0,7%
- Puissance des agents halogénés estimée avec la CAM: concentration alvéolaire minimale
 - Concentration pour laquelle 50% des patients bougent à l'incision → Sévoflurane: 2%; isoflurane: 1,2%
- $CAM_{réveil} = 0,3 \times CAM$

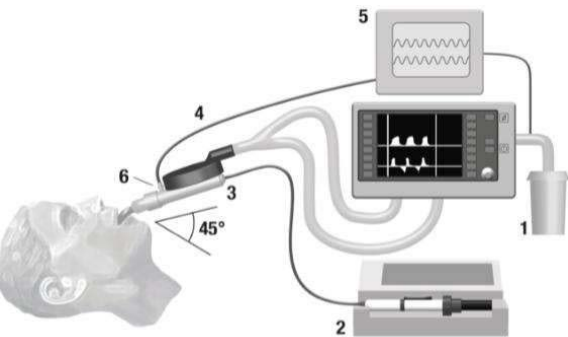
Caractéristiques des gaz halogénés

Action

- Effet anti-inflammatoire, bronchodilatateur, vasodilatateur
- Réveil rapide et extubation rapide
- Effet dose dépendant:
 - Relaxation musculaire, peu d'effet analgésiant, dépression respiratoire et hypotension

Indications privilégiées

- Asthme aiguë grave,
- État de mal épileptique,
- Les patients BPCO, insuffisants rénaux chroniques, obèses, sujets âgés,
- Échec autres sédations,
- Éthylisme chronique, toxicomanie, pathologies psychiatriques



En pratique

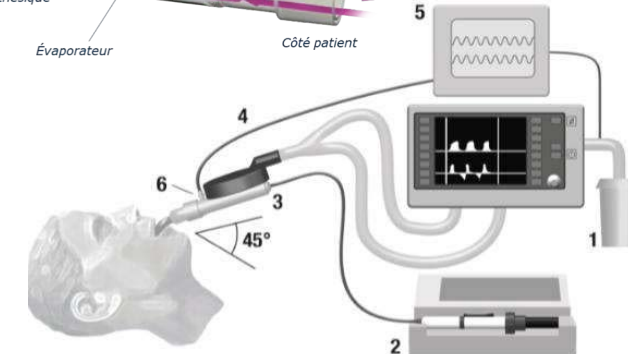
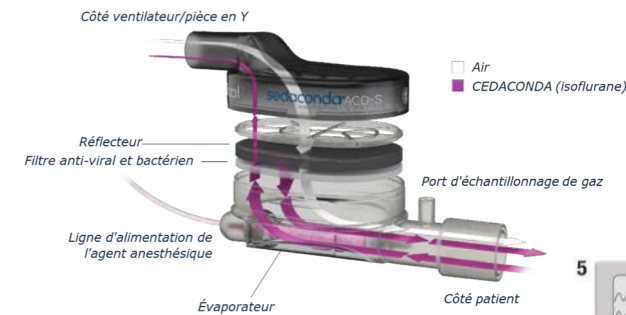
Sevoflurane ou isoflurane

Vaporisateur miniaturisé – ANACONDA

- filtre échangeur de chaleur et d'humidité modifié.
- 50 à et 150 mL d'espace mort
- branché au plus près du tube
- théoriquement nécessite au minimum V_t de 200 à 350 mL
- recycle agent expiré
- nécessite dose très faible (isoflurane: 2 à 6 mL/h, sevoflurane: 3 à 8 mL/h)
- Changement vaporisateur par 24H00 surtout si sécrétions

Monitoring Fet

- Sevoflurane: 0,6-1% / Isoflurane: 0,4-0,7%





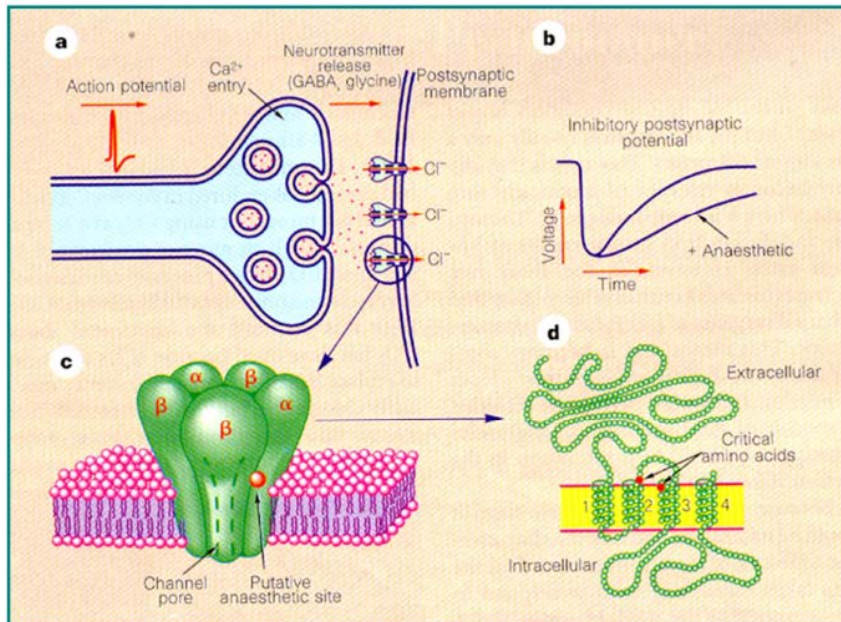
Les hypnotiques

Midazolam
Propofol
Agents halogénés
Kétamine
Dexmedetomidine
Clonidine

Hypnotiques

Mécanismes d'action cérébraux

Le récepteur GABA_A



Soit pro-hypnotique

- Interaction sur le récepteur GABA
- propofol, midazolam, étomidate
- ↗ probabilité d'ouverture du canal couplé au récepteur au GABA
- → diminue l'excitabilité du système nerveux central

Soit anti-éveil

- Effet anti-NMDA pour la kétamine (état de dissociation)
- Effet anti adrénergique pour les agonistes alpha-2 centraux (clonidine et dexmédétomidine) et kétamine

Induction en séquence rapide en réanimation

	Étomidate	Kétamine
Propriétés	Neutre Cardio-vasculaire Dépression respiratoire modérée	Inotrope positif Bronchodilatateur Persistance ventilation spontanée
Indication	Induction état de choc (sauf choc septique)	Induction état de choc, asthme aiguë grave
Posologie	0,2 à 0,4 mg/kg	1-2 mg/kg
Délai d'action	15 à 45 s	45 à 60 s
Durée d'action	4 à 6 min	5 à 15 min
Métabolisme	Hépatique, élimination rénale	Hépatique, élimination rénale
Contre-indications	Absolues: Insuffisance surrénalienne, allergie Relatives: grossesse, épilepsie non équilibrée, porphyrie, Sepsis sévère - choc septique	Absolues: porphyrie, allergie Relatives: HTIC, HTA sévère, IDM récent, coronarien non équilibré, éclampsie thyrotoxicose, chirurgie ophtalmique, troubles psychiatriques.
Effets Indésirables	Insuffisance surrénalienne, myoclonies, rigidité	⬆ de la pression intra-crânienne ⬆ du débit sanguin cérébral Hallucinations +++ Hypersécrétion salivaire



Sédation en réanimation

Sédation	Délai élimination	½ vie contextuelle	Métabolisme	Effet antalgique	Sédation profonde	Dépression respiratoire	dose
Midazolam	1-72hrs	Selon durée administration	Hépatique Élimination rénale	-	Oui	Oui	1-10 mg/h
Propofol	5-10 min	Peu modifiée	Hépatique Élimination rénale	-	Oui	Oui	< 5 mg/h
Sévo-Isoflurane	4-7	Peu modifiée	Élimination respiratoire	+	Oui	Oui	Fet
Ketamine (sans bolus)	30-60	Selon durée administration	Hépatique, élimination rénale	+++	Oui	Non	1-3 mg/kg/h Pour analgésie: 0,15 à 0,25 mg/kg/h
Dexmedetomidine	60-90 min	Peu modifiée	Hépatique	+	Non	Non	0,2-1,5 µg/kg/h
Clonidine		Peu modifiée	Hépatique	+	Non	Non	0,8 à 3 µg/kg/h

Contre-indications et effets secondaires

Sédation	Risque Delirium	Risque Sd sevrage	Effet CV	Indication	Contre-indications	Effets secondaires
Midazolam	+++	++	+	Sédation	Absolues: myasthénie Relatives: myopathies, insuffisance hépatique, traitement interagissant avec CYP3A4	dépression CV modérée Accumulation tachyphylaxie
Propofol	+	-	++	Sédation	Allergie	Hypotension PRIS
Sévo-Isoflurane	-	-	++	Sédation	Absolues : Hyperthermie maligne, HTIC non contrôlée, Hépatite aux halogénés, Pathologies neuro musculaires Relatives : risque HTIC, Myasthénies, choc réfractaire	Hypotension - Hyperthermie maligne - allergie - Hépatite aiguë – diabète insipide (sévoflurane)
Ketamine	++	+		Sédation Analgésie		
Dexmedetomidine	-	++	+++	Sédation coopérative Sd de sevrage Delirium Sevrage de la sédation	Insuffisance Hépatique Aiguë, bradycardie, BAV haut degré non appareillé	Bradycardie , hypotension
Clonidine	-	+	++	Sd de sevrage Sevrage de la sédation Adjuvant analgésique	Insuffisance Hépatique Aiguë, bradycardie, BAV haut degré non appareillé	Bradycardie, hypotension

Syndrome de perfusion du propofol (PRIS)

Cytopathie mitochondriale

Surtout risque si perfusion > 48H00 avec posologie > 4 mg/kg

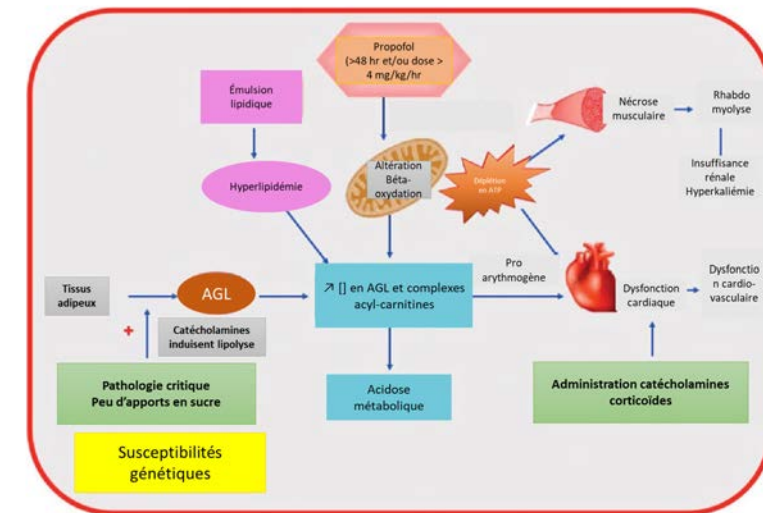
Souvent fatal, lié perfusion prolongée chez un patient agressé (vasopresseurs, corticoïdes...)

Diagnostic

- Apparition brutale d'une bradycardie marquée, résistante au traitement, évoluant vers une asystolie ou des arythmies, choc cardiogénique, hyperlipidémie, hépatomégalie, acidose métabolique, rhabdomyolyse, urines « vertes ».

Traitement

- arrêt propofol + traitement symptomatique. Relais si besoin par un autre sédatif (usuellement midazolam)





Les analgésiques

Analgésiques

Fentanyl
Sufentanil
Rémifentanyl
Kétamine

Mode d'action des morphiniques

Site action au niveau du cortex, du tronc cérébral et de la moëlle épinière

Stimulation des récepteurs mu, delta et kappa → inhibition des neurones

Si affinité importante, effet obtenu pour une moindre occupation des récepteurs

Relation dose effet

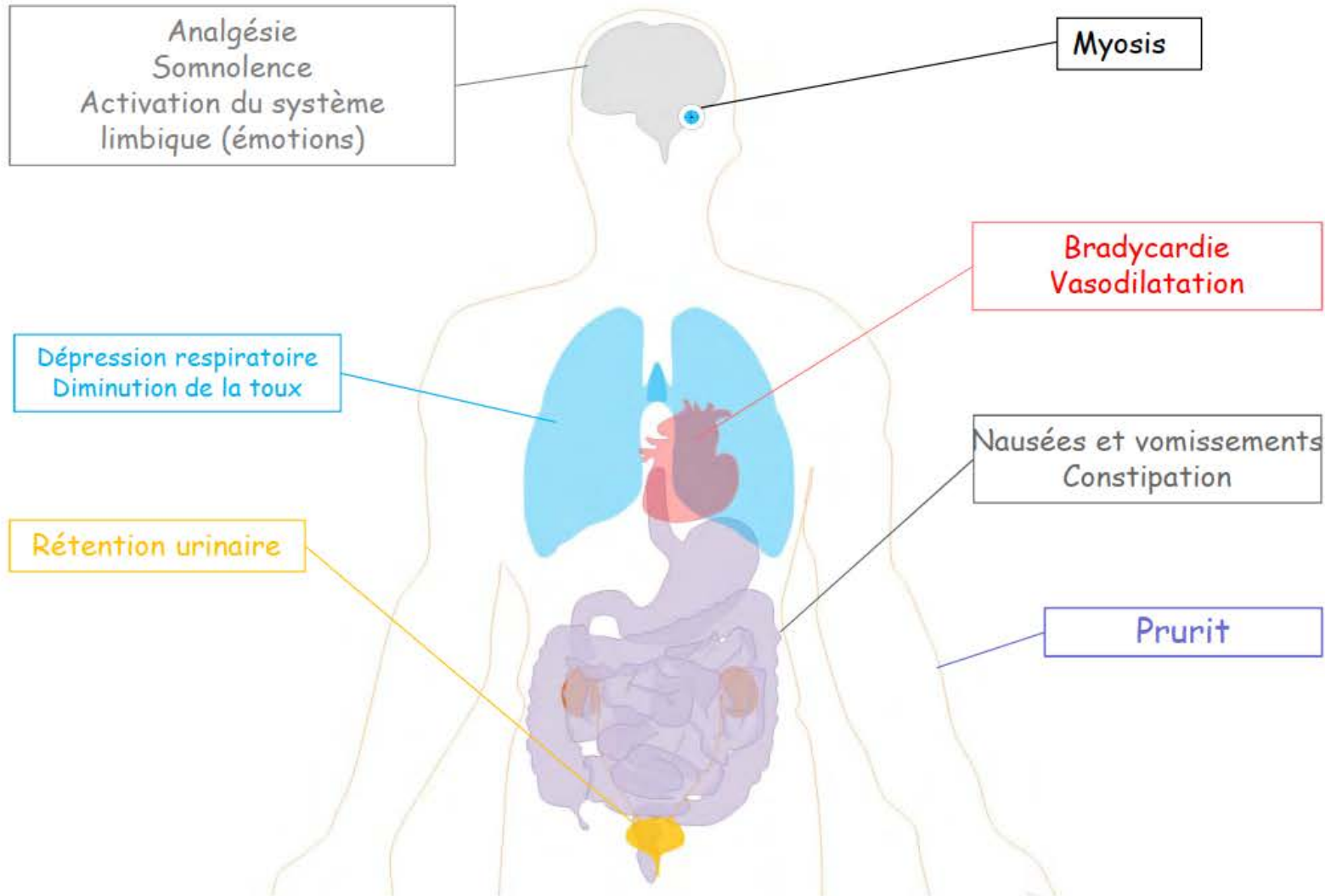
Puissance d'un agoniste morphinique liée à **l'interaction** avec les autres produits, en particulier les hypnotiques

→ « **balance hypnotiques-morphiniques** ».

Puissance relative des morphiniques

- Morphine
 - Médicament de référence
 - Délai d'action 30 – 60 min
- Agonistes Mu: puissance relative
 - Fentanyl = 50 à 100
 - Alfentanil = 5 – 10
 - Sufentanil = 500-1000
 - Rémifentanil = 25-50

Propriétés pharmacologiques



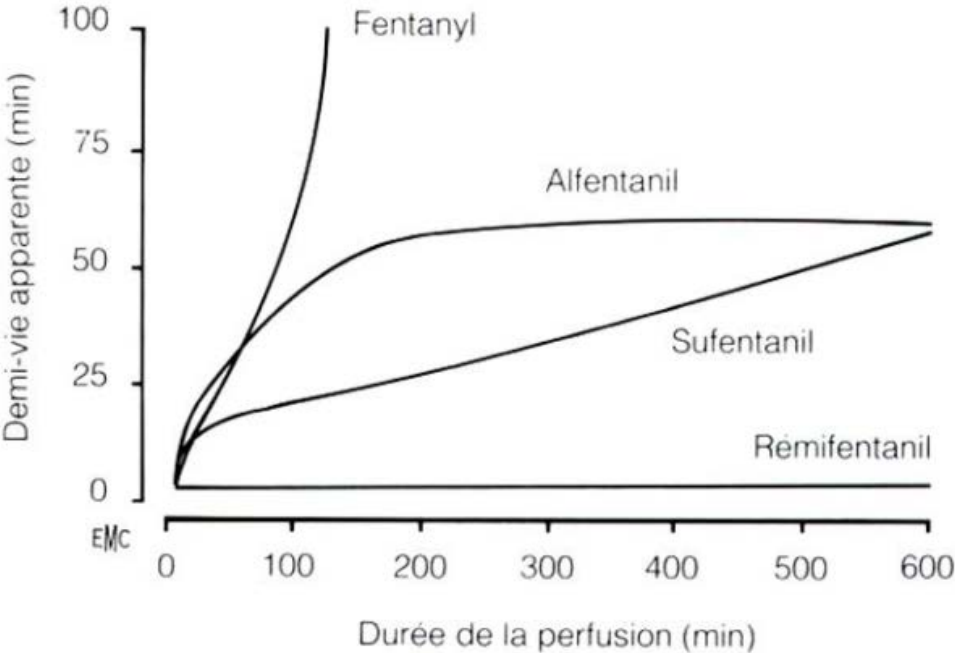
Intérêt en réanimation:

- dépression respiratoire

Effets secondaires:

- risque accumulation et réveil prolongé,
- tolérance,
- syndrome de sevrage,
- hyperalgésie,
- ileus

Temps de demi-vie contextuelle



	Fentanyl	Alfentanil	Sufentanil	Rémifentanil
Clairance (mL.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	10-20	10-15	4-9	40-60
Métabolisme	hépatique	hépatique	hépatique	Estérases non spécifiques
Recirculation	+++	-	+	-
½ vie élimination (h)	2-4	1-2	2-3	0,1
½ contextuelle				
après 30'	30	20	10	4
Après 4h	270	60	40	5
Après 10h	>600	60-120	60-120	5(20 ans) 10(80 ans)

En résumé

Analgésie	Délai installation (min)	Délai élimination	Effet antalgique	Sédation profonde	Réduction FR	Risque Delirium	Risque Sd sevrage	dose	Commentaires
Fentanil	1-2	1-4h	+++	Non	Oui	+	++	Bolus puis 0,3-0,5 µg/kg puis 0,7-10 µg/kg/h	D'abord bolus, voire intermittent avant IVSE
Sufentanyl	1-3	0,5 – 2 h	+++	Non	Oui	+	++	0,1 à 1 µg/kg/h	
Remifentanyl	1-3	3-10 min	+++	Non	Oui	+	+++	0,5-15 µg/kg/h	Pas d'accumulation hépatique ni rénale, syndrome de sevrage
Ketamine	15-20	20-30	++	Non	Non	+	+	0,1-1 mg/kg/h	Dose > 1 mg/kg/h: sédation



Choix de la
sédation-
analgésie

Critères de choix

Le terrain (comorbidités – obésité)

La situation clinique

- Indication → objectifs de sédation
- Défaillances d'organe

Les recommandations et données de la littérature

Les habitudes de service

Le coût

L'impact écologique ???

Un peu d'histoire

Recommandations et données de la littérature

1995

- Sédation par propofol ou midazolam si courte durée sinon par lorazépam

Année 2000

- Introduction du concept d' « analgosedation » avec rémifentanyl

2002 SCCM SAG Guidelines

- Propofol si patient à réveiller le plus vite possible
- Midazolam si sédation de courte durée
- Lorazépam pour sédation prolongée

2013 SCCM PAD Guidelines

- Titration de la sédation – réveil journalier
- Démonstration association entre délirium et sédation prolongée
- Éviter les benzodiazépines
- Propofol raccourci la durée de sédation par rapport lorazépam (Carson et al)
- Dexmedetomidine moins de délirium que lorazépam (étude MENDS)
- Dexmedetomidine moins de délirium et durée de ventilation plus courte que midazolam (étude SEDCOM)

2014

- Introduction concept ABCDEF (“A” Assessment, Prevention, and Manage pain; “B” Both **SAT** **SBT**; “C” **Choice of Analgesia and Sedation**; “D” Delirium Assess, Prevent, and Manage; “E” Early Mobility and Exercise; and “F” Family Engagement and Empowerment)

2018 SCCM PADIS guidelines

- Propofol pour les patients de chirurgie cardiaque
- Propofol ou dexmedetomidine pour les autres
- Privilégier les sédations légères

Et maintenant

- SPICE 3 (2019): Dexmedetomidine versus traitement standard: NS
- MENDS 2 (2021): Dexmedetomidine ou propofol versus traitement standard: NS
- Dans le SDRA COVID: avant d’approfondir les sédations: adapter le ventilateur, puis sédation légère dès que possible

Propofol versus midazolam



	Propofol	Midazolam
Pour	- Pas d'accumulation, qualité du réveil, - Raccourcit durée de VM et de séjour	Stabilité hémodynamique
Contre	- Apport en triglycéride - Risque de PRIS - Problèmes hémodynamiques (hypotension, bradycardie)	- Métabolisme hépatique et élimination urinaire, grand volume de distribution → Risque accumulation: à éviter en cas d'obésité et insuffisance rénale et/ou hépatique - Risque interaction médicamenteuse - Plus de délirium - Tachyphylaxie - Syndrome de sevrage

Gaz Halogénés versus propofol



	Propofol	Gaz halogéné
Pour	Sédation profonde Pas d'accumulation	Sédation profonde Bronchodilatateur Effet analgésique à minima Pas de métabolisme hépatique ni rénal Pas d'accumulation
Contre	Risque de PRIS Effets CV	Effets CV

Étude MENDS, 2008
 Étude SEDCOM, 2009
 Étude SPICE 3, 2019
 Étude MENDS 2, 2021

Dexmédétomidine

	Effets désirables	Effets indésirables	Pas d'effet
	↘ Délirium ↘ Durée séjour ↘ Durée ventilation	↗ Bradycardie ↗ Hypotension ↗ Auto-extubation	= Mortalité
Versus propofol	↘ Délirium ↘ Durée séjour ↘ Durée ventilation	↗ Bradycardie	= Mortalité = Hypotension = auto-extubation
Versus Midazolam	↘ Délirium ↘ Durée séjour ↘ Durée ventilation	↗ Bradycardie	= Mortalité = Hypotension = auto-extubation
Versus opioïdes	↘ Délirium ↘ Hypotension	↗ Bradycardie	= Mortalité = durée séjour = durée ventilation = auto-extubation
Versus prise en charge habituelle	↘ Durée ventilation	↗ Bradycardie	= Mortalité = délirium = durée séjour = auto-extubation
Versus placebo		↗ Bradycardie ↗ Hypotension	= Mortalité = délirium = durée séjour = durée ventilation = auto-extubation



Recommandations
 Chez les patients sous ventilation mécanique, à utiliser surtout si but est de réduire le délirium et que ce bénéfice est supérieur aux risques d'hypotension et de bradycardie

Choix pour les analgésiques

Promouvoir analgésie multimodale

- Paracétamol et néfopam
- Gabapentinoïdes en cas de douleur neuropathique
- ALR pour le post opératoire et en traumatologie
- Kétamine IVSE

Sufentanil > fentanyl >> morphine (surdosage, accumulation)

Alfentanil et remifentanil

- délai d'action et une demi-vie d'élimination très courts
- Rémifentanil → durées moindres de sevrage ventilatoire → risque sevrage morphinique → sevrage progressif avec relais analgésique
- Alfentanil → administration surtout en ponctuelle (risque accumulation si administration continue)

Rationaliser la sédation-analgésie

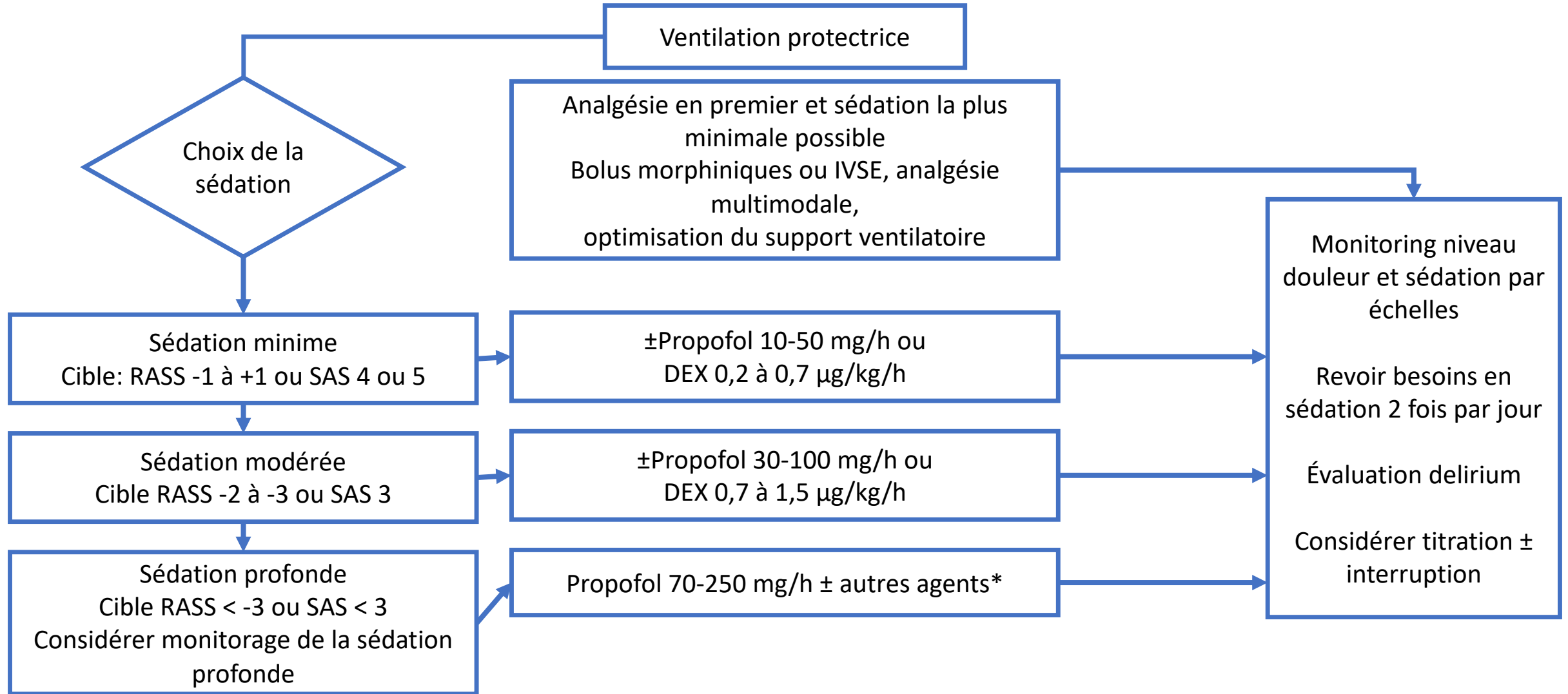
Appréciation difficilement prévisible des effets et de l'élimination de la SA

- Monitoring de la SA (échelles, BIS)

Importance de rationaliser la SA

- **But** : éviter la « sur-sédation »
- **Pourquoi ? Éviter le « retard de réveil » et ses conséquences :**
 - PAVM, iléus, neuromyopathie,
 - Allongement de la durée de VM/sejour
 - Syndrome de sevrage
 - Delirium
 - surmortalité
- **Comment ?**
 - Ne pas sédaté ?
 - Arrêt quotidien de la sédation
 - Adaptation de la sédation

Stratégie sédation-analgésie pour SDRA sans curare



*Propofol: 1^{ère} ligne de traitement; puis discuter ajout DEX; puis dose intermittente BZD ou anti-psychotique ou gaz halogénés

Les indications de prédilection des hypnotiques

Induction

- Étomidate ou kétamine

Sédation profonde (RASS -3; -5)

- Propofol, halogénés > midazolam

Sédation légère (RASS -2; +1)

- propofol – clonidine - dexmedetomidine

Situation particulière

- Comitialité: propofol – halogéné - midazolam
- Asthme Aiguë Grave : kétamine - halogéné

Messages à retenir

Niveau de sédation-analgésie le plus léger possible

Optimiser l'analgésie et les réglages de la ventilation

Monitorer la sédation

Éviter les benzodiazepines

Place de la dexmedetomidine à la levée des sédations

Avenir prometteur des halogénés en réanimation



Merci de votre attention