



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2012

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

***SYNDROME DE SEVRAGE AU REMIFENTANIL EN REANIMATION:
INCIDENCE ET FACTEURS DE RISQUE***

Présentée et soutenue publiquement le 16 Novembre 2012

Par Anahita Rouzé

Jury

Président : **Monsieur le Professeur DUROCHER**

Assesseurs : **Mademoiselle le Professeur SAULNIER**
Monsieur le Professeur LEBUFFE
Monsieur le Docteur NSEIR

Directeur de Thèse : **Monsieur le Docteur NSEIR**

*Oui, je suis jeune encore, et quoique sur mon front,
Où tant de passions et d'œuvres germeront,
Une ride de plus chaque jour soit tracée,
Comme un sillon qu'y fait le soc de ma pensée,
Dans le cour incertain du temps qui m'est donné,
L'été n'a pas encor trente fois rayonné.*

« Amis un dernier mot », Les feuilles d'automne, Victor Hugo

LISTE DES ABREVIATIONS

Par ordre alphabétique :

| | |
|------------------|---|
| BPCO | Bronchopneumopathie chronique obstructive |
| DFG | Débit de filtration glomérulaire |
| DU | Débit urinaire |
| FC | Fréquence cardiaque |
| FiO ₂ | Fraction inspirée en oxygène |
| IC 95% | Intervalle de confiance à 95% |
| IGS II | Indice de gravité simplifié II |
| IRA | Insuffisance respiratoire aiguë |
| IRCR | Insuffisance respiratoire chronique restrictive |
| IRnC | Insuffisance rénale chronique |
| LOD | <i>Logistic Organ Dysfunction</i> |
| NYHA | <i>New York Heart Association</i> |
| OAP | Œdème aigu pulmonaire |
| OR | <i>Odds Ratio</i> |
| PaO ₂ | Pression artérielle en oxygène |
| PAM | Pression artérielle moyenne |
| PAS | Pression artérielle systolique |
| PAVM | Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique |
| SDRA | Syndrome de détresse respiratoire aiguë |
| TP | Temps de prothrombine |
| VM | Ventilation mécanique |

RESUME

Contexte

Le syndrome de sevrage aux morphiniques est fréquent en réanimation. Pourtant, une seule étude observationnelle, portant sur un petit effectif, s'y est intéressée. L'objectif de notre étude était de déterminer l'incidence, les facteurs associés, et l'impact sur le devenir des patients du syndrome de sevrage au rémifentanil en réanimation.

Patients et méthodes

Il s'agissait d'une étude rétrospective observationnelle sur des données collectées prospectivement pendant un an dans un service de réanimation polyvalente de 30 lits. Tous les patients sédatisés pour une durée supérieure à 24 heures étaient éligibles. Les patients décédés avant l'arrêt de la sédation et ceux chez qui la sédation était reprise dans les 24 heures suivant son arrêt étaient exclus. Le niveau de sédation était prescrit par le médecin. La sédation était réalisée par rémifentanil ± midazolam, dont les doses étaient ajustées par l'infirmière selon un protocole écrit utilisant le score de Ramsay. Le syndrome de sevrage était défini, lors du premier arrêt de rémifentanil de plus de 24 heures, par la présence d'au moins 5 des critères suivants : fièvre ($>38^{\circ}\text{C}$), tachycardie (>100 bpm), hypertension (PAM >100 mmHg), sueurs, mydriase, diarrhée, vomissements et agitation. L'indication d'administration d'un traitement du syndrome de sevrage, incluant la lévomépromazine, le lorazépam, la clonidine, la morphine et/ou le propofol, était laissée à la discrétion du médecin prescripteur. Les facteurs de risque de syndrome de sevrage au rémifentanil étaient déterminés par analyse univariée (test du Khi-deux ou test exact de Fisher pour les variables qualitatives, test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives) suivie d'une analyse multivariée (les variables ayant un $p<0,1$ étaient incluses dans le modèle de régression logistique).

Résultats

274 patients ont été inclus. L'incidence du syndrome de sevrage était de 19,7%. L'analyse multivariée a identifié les facteurs suivants : la dose de rémifentanil en mg/kg/jour (OR [IC à 95%] = 2,71 [1,20-6,14], $p=0,016$), le poids (1,02 [1,01-1,04], $p=0,001$), l'âge (0,97 [0,95-0,99], $p=0,013$) et l'immunodépression (0,29 [0,09-0,92], $p=0,035$). Notre étude n'a pas mis en évidence d'impact du syndrome de sevrage au rémifentanil sur la mortalité, les durées totales de sédation, de ventilation mécanique et de séjour en réanimation.

Conclusion

Le syndrome de sevrage au rémifentanil est fréquent en réanimation. Alors que la dose moyenne journalière de rémifentanil et le poids sont indépendamment associés à un risque élevé de syndrome de sevrage, l'âge et l'immunodépression sont indépendamment associés à une diminution du risque de syndrome de sevrage. L'impact du syndrome de sevrage au rémifentanil sur le devenir des patients hospitalisés en réanimation reste à préciser.

Background

The opioid withdrawal syndrome is common in the ICU. However, only one observational study, on a small number of subjects, examined it in adult critically ill patients. The aim of our study was to determine incidence, associated factors, and impact on patient outcomes of remifentanil withdrawal syndrome in intensive care.

Patients et methods

This was a retrospective observational study on prospectively collected data for one year in a mixed intensive care unit with 30 beds. All patients sedated for a period greater than 24 hours were eligible. Patients who died before sedation discontinuation and those in whom sedation had to be restarted within 24 hours of its stopping were excluded. The level of sedation was prescribed by the physician in charge. Sedation was performed with remifentanil ± midazolam, which doses were adjusted by the nurse according to a written protocol using the Ramsay score. Withdrawal syndrome was defined, at the first stop of remifentanil for more than 24 hours, by the presence of at least five of the following criteria: fever ($> 38^{\circ}\text{C}$), tachycardia (>100 bpm), hypertension ($\text{MAP}>100$ mmHg), sweating, mydriasis, diarrhea, vomiting and agitation. The indication of withdrawal syndrome treatment, including levomepromazine, lorazepam, clonidine, morphine and/or propofol, was left to the discretion of the physician in charge. The risk factors for remifentanil withdrawal syndrome were determined by univariate analysis (Chi-square test or Fisher's exact test for qualitative variables, Mann-Whitney test for quantitative variables) followed by multivariate analysis (variables with $p<0.1$ were included in the logistic regression model).

Results

274 patients were included. The incidence of withdrawal syndrome was 19.7%. Multivariate analysis identified the following factors: dose of remifentanil in mg/kg/day (OR [95% CI] = 2.71 [1.20 to 6.14], $p=0.016$), weight (1.02 [1.01 to 1.04], $p=0.001$), age (0.97 [0.95 to 0.99], $p=0.01$) and immunosuppression (0.29 [0.09 to 0.92], $p=0.035$). Our study did not reveal any impact of remifentanil withdrawal syndrome on mortality, or total duration of sedation, mechanical ventilation and ICU stay.

Conclusion

Remifentanil withdrawal syndrome is frequent in ICU. While mean daily dose of remifentanil and weight are independently associated with an increased risk of withdrawal syndrome, age and immunosuppression are independently associated with a decreased risk of withdrawal syndrome. The impact of remifentanil withdrawal syndrome on the outcome of ICU patients remains unclear.

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|-----------|
| INTRODUCTION | 1 |
| I. Pratique de la sédation en réanimation | 1 |
| I-1. Une pratique nécessaire et fréquente... | 1 |
| I-1-1. Objectifs de la sédation en réanimation | |
| I-1-2. Epidémiologie de l'utilisation des agents de la sédation | |
| I-2. ... mais présentant certains inconvénients | 3 |
| I-2-1. Effets indésirables liés à une dose de sédation trop importante | |
| I-2-2. Nécessité d'une gestion de la sédation | |
| II. Syndrome de sevrage aux agents de sédation et d'analgésie en réanimation | 8 |
| II-1. Qu'est-ce que le syndrome de sevrage iatrogène ? | 8 |
| II-1-1. De la tolérance au syndrome de sevrage : définitions | |
| II-1-2. Quel est l'agent responsable ? | |
| II-1-3. Caractéristiques cliniques du syndrome de sevrage aux morphiniques | |
| II-2. Incidence | 12 |
| II-3. Facteurs de risque reconnus | 12 |
| II-4. Impact sur le devenir des patients | 14 |
| III. Objectifs de l'étude | 16 |
| PATIENTS ET METHODES | 17 |
| I. Caractéristiques générales de l'étude | 17 |
| II. Population étudiée | 17 |
| II-1. Critère d'inclusion | 17 |
| II-2. Critères d'exclusion | 17 |
| III. Protocoles | 18 |
| III-1. Protocole de sédation | 18 |
| III-2. Gestion de l'arrêt de la sédation | 19 |
| III-3. Traitement pharmacologique du syndrome de sevrage | 19 |
| IV. Définition du syndrome de sevrage au rémifentanil | 20 |
| V. Recueil des données | 21 |

| | |
|---|-----------|
| V-1. Modalités de recueil des données | 21 |
| V-2. Variables étudiées | 21 |
| V-2-1. Caractéristiques des patients à l'admission en réanimation | |
| V-2-2. Caractéristiques des patients au cours du séjour en réanimation | |
| V-2-3. Caractéristiques des patients 24 heures précédant le premier arrêt de rémifentanil | |
| V-2-4. Devenir des patients | |
| VI. Analyses statistiques | 25 |
| | |
| RESULTATS | 26 |
| <hr/> | |
| I. Plan de l'étude | 26 |
| II. Facteurs associés au syndrome de sevrage au rémifentanil en analyse univariée | 27 |
| II-1. Caractéristiques des patients à l'admission en réanimation | 27 |
| II-2. Caractéristiques des patients au cours du séjour en réanimation | 31 |
| III. Facteurs associés au syndrome de sevrage au rémifentanil en analyse multivariée | 33 |
| IV. Devenir des patients | 33 |
| | |
| DISCUSSION | 35 |
| <hr/> | |
| I. Rappel des principaux résultats | 35 |
| I-1. Incidence du syndrome de sevrage au rémifentanil | 35 |
| I-2. Facteurs indépendamment associés au syndrome de sevrage au rémifentanil | 35 |
| I-3. Devenir des patients ayant présenté un syndrome de sevrage au rémifentanil | 35 |
| II. Limites générales de l'étude | 36 |
| II-1. Caractéristiques de l'étude | 36 |
| II-2. Choix de la population étudiée | 36 |
| II-3. Recueil des données | 37 |
| III. Biais de protocoles et de définition | 37 |
| III-1. Protocole de sédation | 38 |
| III-1-1. Choix des agents de sédation | |
| III-1-2. Choix des modalités d'administration | |

| | |
|---|-----------|
| III-2. Administration de morphine à l'arrêt du rémifentanyl | 42 |
| III-3. Traitement pharmacologique du syndrome de sevrage | 42 |
| III-4. Choix de la définition du syndrome de sevrage au rémifentanyl | 43 |
| IV. Interprétation et discussion des résultats | 44 |
| IV-1. Incidence du syndrome de sevrage au rémifentanyl | 44 |
| IV-2. Facteurs indépendamment associés au syndrome de sevrage au rémifentanyl | 45 |
| IV-2-1. Facteurs non modifiables : poids, immunodépression, âge | |
| IV-2-2. Facteur de risque modifiable : dose moyenne journalière de rémifentanyl | |
| IV-3. Facteurs de risque de syndrome de sevrage au rémifentanyl non retrouvés | 50 |
| IV-3-1. Facteurs de risque non retrouvés en analyse univariée | |
| IV-3-2. Facteurs de risque retrouvés en analyse univariée mais non retrouvés en analyse multivariée | |
| IV-4. Impact du syndrome de sevrage au rémifentanyl sur le devenir des patients | 53 |
| V. Implications majeures et perspectives | 54 |
| | |
| CONCLUSION | 56 |
| <hr/> | |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES | 57 |
| <hr/> | |
| ANNEXES | 66 |
| <hr/> | |
| Annexe 1 : Score de Ramsay | 66 |
| Annexe 2 : Protocole de sédation par ULTIVA® - HYPNOVEL® | 67 |
| Annexe 3 : IGS II | 68 |
| Annexe 4 : Score LOD (<i>Logistic Organ Dysfunction</i>) | 69 |
| Annexe 5 : Score Mc Cabe | 70 |
| Annexe 6 : Score RIFLE | 71 |

Ce travail a fait l'objet d'un résumé présenté lors de la session affiche « Sédation-Déirium » au 40^e congrès de la Société de Réanimation de Langue Française (Paris, du 18 au 20 janvier 2012).

INTRODUCTION

I. Pratique de la sédation en réanimation

I-1. Une pratique nécessaire et fréquente...

I-1-1. Objectifs de la sédation en réanimation

La sédation en réanimation regroupe « l'ensemble des moyens, pharmacologiques ou non, mis en œuvre pour assurer le confort et la sécurité de la prise en charge du patient dans un milieu source d'agressions physiques et/ou psychologiques » [1]. Elle inclut deux composantes : la narcose et l'analgésie. On utilise donc plus précisément l'expression sédation-analgésie. Ainsi, on associe le plus souvent, en administration intraveineuse continue, un opioïde comme la morphine, le fentanyl, le sufentanil ou le rémifentanil pour assurer l'analgésie ; et un hypnotique pour assurer l'anxiolyse et la sédation, qu'il s'agisse d'une benzodiazépine (midazolam le plus souvent) ou de propofol [1,2].

La sédation-analgésie est couramment utilisée chez les patients nécessitant une ventilation mécanique invasive en réanimation. Ses objectifs sont multiples. Elle permet principalement d'assurer le confort, la sécurité du patient, et son adaptation au ventilateur [1]. La sédation-analgésie doit ainsi limiter la douleur, l'agitation, l'anxiété du patient hospitalisé en réanimation. Elle doit faciliter la tolérance à des examens diagnostiques ou thérapeutiques, à des procédures invasives (pose de cathéters veineux centraux, de drains...) et à des soins de réanimation (aspirations trachéales par exemple) vécus comme douloureux et anxiogènes. Elle

doit permettre au patient d'être calme, coopérant aux soins, et conscient ou facilement réveillable, afin de permettre une évaluation neurologique régulière mais également de limiter le risque de stress post traumatique lié à l'absence de souvenirs du séjour en réanimation [3]. La sédation garantit en outre la sécurité du patient en limitant le risque d'auto-extubation accidentelle, ou d'ablation intempestive de cathéters ou de drains, liés à des états d'agitation aiguë. Par ailleurs, la sédation permet, par le biais d'une meilleure adaptation au ventilateur, la mise au repos des muscles respiratoires et la diminution de leur consommation en oxygène.

Enfin, la sédation fait partie intégrante de l'arsenal thérapeutique mis en œuvre dans certaines circonstances pathologiques, telles que l'hypertension intracrânienne, l'état de mal épileptique, l'hypothermie thérapeutique, ou encore le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), où elle permet, associée à une curarisation, l'adaptation optimale du patient au ventilateur afin d'améliorer les échanges gazeux. Dans ces situations particulières, la sédation est alors plus profonde [1].

I-1-2. Epidémiologie de l'utilisation des agents de la sédation

Les agents hypnotiques et analgésiques sont utilisés quotidiennement et de manière très hétérogène dans les services de réanimation. Dans une étude de cohorte prospective internationale menée en 1998 auprès de 5183 patients ventilés mécaniquement pour une durée supérieure à 12 heures, dans 361 services de réanimation de 20 pays, au moins un agent analgésique ou hypnotique était utilisé pendant 58% des jours d'assistance ventilatoire, incluant les benzodiazépines dans 69%, le propofol dans 21% et les opioïdes dans 63% des jours de sédation. Cette étude mettait en évidence une grande hétérogénéité dans la pratique clinique de la sédation entre les différentes régions du monde, l'utilisation des agents analgésiques et hypnotiques étant plus fréquente par exemple en Europe qu'en Amérique

latine (75% *versus* 56% des patients recevant au moins un agent sédatif ou analgésique) [4].

En France, une étude prospective observationnelle a été réalisée auprès de 1381 patients nécessitant une ventilation mécanique d'une durée supérieure à 24 heures dans 44 services de réanimation [2]. La sédation y était poursuivie de manière prolongée, les hypnotiques étant utilisés moins fréquemment que les opioïdes (72 et 90% respectivement à J2, 49 et 74% à J6) et une grande proportion des patients évalués (40 à 50%) était soumise à une sédation profonde (avec un score de Ramsay entre 5 et 6) de manière prolongée.

I-2. ... mais présentant certains inconvénients

I-2-1. Effets indésirables liés à une dose de sédation trop importante

La sédation est donc utilisée de manière routinière en réanimation chez les patients bénéficiant de ventilation mécanique invasive. Son utilisation n'est toutefois pas anodine. Il existe en effet une association entre la dose (et la profondeur) de sédation d'une part et les durées de ventilation mécanique et de séjour en réanimation [4-9], l'incidence des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) [10], et des infections acquises en réanimation [11,12] d'autre part.

En 1998, Kollef et al [5] ont montré, dans une étude prospective de cohorte observationnelle monocentrique préliminaire, incluant 242 patients requérant une ventilation mécanique invasive, que l'utilisation d'une sédation intraveineuse continue, comparée à l'absence de sédation ou l'administration de bolus intermittents était associée à des durées moyennes de ventilation mécanique (185±190 *versus* 55,6±75,6 heures, $p<0,001$), de séjour en réanimation (13,5±33,7 *versus* 4,8±4,1 jours, $p<0,001$) et d'hospitalisation (21,0±25,1

versus 12,8±14,1 jours, $p<0,001$) prolongées. En analyse multivariée, la durée de ventilation mécanique, ajustée aux diverses variables confondantes, était significativement plus longue chez les patients recevant une sédation continue.

L'impact de l'interruption quotidienne des perfusions continues de sédation a ensuite été évalué par un essai contrôlé randomisé portant sur 128 patients sous ventilation mécanique [6]. Les durées médianes de ventilation mécanique (4,9 *versus* 7,3 jours, $p=0,004$), et de séjour en réanimation (6,4 *versus* 9,9 jours, $p=0,02$) étaient significativement plus courtes dans le groupe interruption quotidienne par rapport au groupe témoin. Ces résultats ont été confirmés par deux essais randomisés ultérieurs jumelant interruption quotidienne de la sédation et protocole de sevrage du ventilateur [7] ou rééducation physique et cognitive précoce [8].

Dans l'étude de cohorte internationale précédemment citée [4], menée auprès de 5183 patients, l'utilisation d'agents sédatifs était associée à des durées médianes de ventilation mécanique (4 *versus* 3 jours, $p<0,001$) et de séjour en réanimation (8 *versus* 5 jours, $p<0,001$) plus longues par rapport aux patients n'ayant pas reçu d'agents sédatifs. Après ajustement aux variables confondantes, l'utilisation d'agents sédatifs était indépendamment associée à ces résultats.

Une récente étude danoise prospective randomisée monocentrique a comparé l'absence de sédation (dans son versant hypnotique) à l'interruption quotidienne d'une sédation à base de midazolam chez 140 patients sous ventilation mécanique, dans un objectif premier de faisabilité [9]. L'administration de morphine en fonction d'une échelle de douleur était autorisée dans les deux groupes, sans présenter de différence significative entre les deux groupes à la fin de l'étude. Le groupe sans sédation présentait une durée moyenne sans ventilation mécanique plus longue (13,8 *versus* 9,6 jours, $p=0,0191$), et des durées moyennes

de séjour en réanimation (13,1 *versus* 22,8 jours, $p=0,0316$) et à l'hôpital (34 *versus* 58 jours, $p=0,0039$) significativement diminuées par rapport au groupe interruption quotidienne.

En outre, Quenot et al. [10] ont réalisé une étude prospective de type avant/après incluant 423 patients pour déterminer l'impact d'un protocole de sédation géré par les infirmières sur l'incidence des PAVM. L'incidence des PAVM était significativement plus faible dans le groupe protocole par rapport au groupe témoin (6% *versus* 15%, $p=0.005$). La mise en œuvre d'un protocole de sédation était indépendamment associée à une moindre incidence de PAVM, après ajustement pour l'IGS II en analyse multivariée. La durée médiane de ventilation mécanique était également significativement plus courte dans le groupe protocole par rapport au groupe témoin.

Enfin, plusieurs études cliniques épidémiologiques suggèrent un lien entre dose de sédation et infections acquises en réanimation [11]. Une étude prospective incluant 230 patients de réanimation a montré que l'adaptation des doses d'agents hypnotiques et analgésiques à l'évaluation systématique par des échelles de sédation et de douleur diminuait significativement la durée de ventilation mécanique et le taux d'infection nosocomiale [12].

I-2-2. Nécessité d'une gestion de la sédation

Les risques inhérents à une sédation trop excessive encouragent à en réduire la dose, à la fois en terme de profondeur et de durée. Différentes stratégies ont été proposées pour limiter la dose totale de sédation en réanimation, incluant des interruptions quotidiennes des perfusions des agents sédatifs [6-8] ou l'utilisation d'échelles d'évaluation de la sédation et de la douleur intégrées dans des protocoles gérés par les infirmières selon des objectifs préalablement fixés [10,13,14].

Dans un essai contrôlé randomisé incluant 321 patients, Brook et al. [13] ont comparé la pratique d'un protocole de sédation dirigé, c'est-à-dire géré par les infirmières, avec un protocole de sédation non dirigé traditionnel, au cours de la ventilation mécanique. La durée médiane de ventilation mécanique, ainsi que la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital étaient significativement plus courtes chez les patients traités avec le protocole de sédation dirigé par rapport aux patients recevant le protocole de sédation non dirigé. Une autre étude randomisée récente a comparé l'interruption quotidienne de la sédation avec un algorithme de sédation géré par les infirmières chez 74 patients ventilés mécaniquement [14]. Le groupe protocole de sédation dirigée présentait une durée de ventilation mécanique plus courte, une amélioration plus rapide du score SOFA au fil du temps et des durées de séjour en réanimation et à l'hôpital plus courtes comparées au groupe interruption quotidienne de la sédation.

Toutefois, deux études australiennes récentes n'ont fourni aucune preuve d'une réduction substantielle de la durée de ventilation mécanique ou de séjour associée à l'utilisation d'un protocole de sédation géré par les infirmières comparée à la gestion locale habituelle [15,16]. La dotation généreuse en personnel infirmier hautement qualifié et fortement impliqué dans de nombreux aspects de la pratique ventilatoire dans les services de réanimation australiens pourrait expliquer le contraste entre ces résultats et ceux des précédentes études.

Au total, du fait d'une plus grande difficulté de réalisation pratique des interruptions quotidiennes des perfusions des agents sédatifs, et de l'efficacité des protocoles de sédation gérés par les infirmières, les recommandations françaises actuelles [1] préconisent l'utilisation de ces protocoles. Le clinicien fixe tout d'abord les besoins de sédation et d'analgésie du patient dans une situation clinique donnée, l'objectif retenu dans la plupart des cas correspondant à un niveau de confort suffisant du patient tout en conservant l'interactivité

examineur–patient. Puis, l’infirmière évalue l’état de conscience et l’analgésie du patient à l’aide d’échelles validées spécifiques. Enfin, elle adapte la dose d’agent sédatif et/ou analgésique en fonction d’un algorithme afin d’obtenir une adéquation avec l’objectif prédéterminé.

Points Clés

- La sédation est largement utilisée dans les services de réanimation chez les patients nécessitant une ventilation mécanique invasive.
- Ses objectifs principaux sont d’assurer le confort, la sécurité du patient, et son adaptation au ventilateur.
- On utilise le plus souvent la combinaison d’un opioïde et d’un hypnotique.
- Il existe une association entre la dose totale de sédation d’une part et les durées de ventilation mécanique, de séjour en réanimation, l’incidence des PAVM et des infections acquises en réanimation d’autre part.
- Les risques inhérents à une sédation excessive justifient d’une gestion des doses d’agents sédatifs et analgésiques fondée sur l’utilisation d’échelles d’évaluation de la sédation et de la douleur, intégrées dans des protocoles gérés par les infirmières selon des objectifs préalablement fixés.

II. Syndrome de sevrage aux agents de sédation et d'analgésie en réanimation

La survenue d'un syndrome de sevrage à l'arrêt de la sédation constitue un autre risque inhérent à une dose excessive d'agents hypnotiques et morphiniques utilisés.

II-1. Qu'est-ce que le syndrome de sevrage iatrogène ?

II-1-1. De la tolérance au syndrome de sevrage : définitions

La compréhension des déterminants de survenue d'un syndrome de sevrage aux agents de la sédation et de l'analgésie implique la connaissance des terminologies suivantes : tolérance, tolérance aiguë ou tachyphylaxie, dépendance physique et psychologique, et addiction [17].

▪ Tolérance

La tolérance est une notion pharmacodynamique qui correspond à la diminution d'un effet pharmacologique en fonction du temps ou la nécessité d'augmenter les doses d'agents pharmacologiques pour obtenir le même effet. La tolérance relève de mécanismes impliquant des modifications au niveau du récepteur ou dans la signalisation cellulaire en aval du récepteur sur lequel agit l'agent pharmacologique. Lorsque la tolérance se développe sur une période courte, on parle de tolérance aiguë ou de tachyphylaxie. Le développement d'une tolérance est un préalable indispensable à la survenue d'un syndrome de sevrage à un agent pharmacologique. Cependant, tolérance ne signifie pas nécessairement syndrome de sevrage à l'arrêt du médicament. Ainsi, la tolérance au midazolam a été montrée sur une série de 50 patients consécutifs de réanimation, mais aucun syndrome de sevrage n'a été observé [18].

- **Syndrome de sevrage**

Le syndrome de sevrage est caractérisé par un cortège de symptômes psychiques et/ou physiques qui se manifestent lors de l'interruption brutale de l'administration d'un agent pharmacologique chez un patient rendu tolérant à cet agent. Les mécanismes moléculaires et cellulaires du syndrome de sevrage aux agents de sédation et d'analgésie sont complexes et font intervenir au minimum la transmission NMDA excitatrice et la production d'opioïdes endogènes [17,19]. La survenue d'un syndrome de sevrage implique nécessairement le développement d'une dépendance au médicament incriminé.

- **Dépendance physique**

La dépendance physique à un agent est la nécessité de continuer l'administration de cet agent pour prévenir la survenue d'un syndrome de sevrage.

- **Dépendance psychologique et addiction**

La dépendance psychologique à un agent est le besoin de cette substance à visée euphorisante. L'addiction est un syndrome complexe associant une dépendance psychologique et/ou physique à un agent associée à un comportement antisocial visant à se procurer cet agent. Dépendance psychologique et addiction sont des phénomènes exceptionnels s'agissant des agents de sédation et d'analgésie en réanimation.

II-1-2. Quel est l'agent responsable ?

La plupart des agents de sédation et d'analgésie (benzodiazépines, propofol, morphiniques) ont été incriminés dans la survenue de syndromes de sevrage. A l'arrêt d'une sédation-analgésie balancée, combinant un hypnotique (midazolam ou propofol le plus

souvent) et un morphinique, il est parfois difficile de reconnaître la responsabilité d'un agent par rapport à un autre. En effet, si certains symptômes orientent vers un agent en particulier (par exemple une mydriase pour les morphiniques ; une confusion, une dysphorie, des céphalées, une photophobie, des convulsions pour les benzodiazépines et le propofol), les symptômes sont dans la plupart des cas communs à tous les agents de sédation et d'analgésie, et dominés par un état d'agitation aiguë. De même, les symptômes de sevrage aux benzodiazépines et au propofol sont très proches [17].

En pratique, les responsabilités des benzodiazépines, du propofol et des morphiniques sont souvent intriquées dans la survenue d'un syndrome de sevrage à l'arrêt d'une sédation. Ainsi, Cammarano et al, dans leur étude de l'incidence et des facteurs de risque du syndrome de sevrage iatrogène en réanimation, ne distinguaient pas l'agent en cause [20].

Néanmoins, le délai d'apparition des symptômes à l'arrêt de la sédation peut constituer un élément d'orientation intéressant, le syndrome de sevrage apparaissant le plus souvent entre 2 et 10 jours pour les benzodiazépines, et plus rapidement pour les morphiniques, selon leurs caractéristiques pharmacocinétiques (très rapide avec le rémifentanyl et plus long avec les autres morphiniques) [17].

Il existe une littérature beaucoup plus abondante concernant les syndromes de sevrage iatrogènes en réanimation pédiatrique. Une revue récente de cette littérature [21] souligne le chevauchement des symptômes de sevrage aux benzodiazépines et aux morphiniques, souvent co-administrés, et donc co-responsables d'un phénomène homogène. Elle précise cependant la rareté du syndrome de sevrage isolé aux benzodiazépines, les descriptions cliniques impliquant plus fréquemment les agents morphiniques, seuls ou en association [22].

II-1-3. Caractéristiques cliniques du syndrome de sevrage aux morphiniques

Le syndrome de sevrage aux morphiniques se présente cliniquement comme une agitation aiguë, reflet d'une stimulation du système nerveux central, associée aux symptômes d'une activation du système nerveux sympathique et de perturbations gastro-intestinales [1,17] :

- Stimulation du système nerveux central : agitation, anxiété, insomnie, hallucinations, myoclonies, douleurs, myalgies, crampes musculaires...
- Perturbations gastro-intestinales : nausées, vomissements, diarrhée...
- Activation du système nerveux sympathique : tachycardie, hypertension artérielle, tachypnée ou désadaptation au ventilateur, sueurs, bâillements, rhinorrhée, hyperlacrimation, pilo-érection...

Le diagnostic est rendu difficile par la grande variété de symptômes (on en dénombre, chez le nouveau-né et l'enfant, 51 [21]) et leur absence de spécificité. Ainsi, les diagnostics différentiels sont nombreux, et lorsque le diagnostic de syndrome de sevrage est évoqué, il doit être impérativement différencié de toute autre cause organique d'agitation aiguë (sepsis, hypoxie, douleur, rétention aiguë d'urines...) et des autres syndromes de sevrage rencontrés en réanimation, alcoolique ou nicotinique, notamment.

Plusieurs scores cliniques ont été développés en réanimation pédiatrique pour permettre de détecter et d'évaluer l'intensité de ces syndromes de sevrage iatrogènes (le « Withdrawal Assessment Tool-1 » (WAT-1) [23] et le « Sophia Observation withdrawal Symptoms-scale » (SOS) [24] notamment, validés dans la littérature), mais aucun n'a jusqu'alors été proposé chez l'adulte. Les études concernant les syndromes de sevrage iatrogènes, très rares en réanimation adulte [19,20,25], se fondent sur des scores anciens décrits chez les toxicomanes [26,27] et non validés chez les patients de réanimation.

II-2. Incidence

Chez l'adulte, les travaux spécifiquement consacrés à l'étude de l'incidence, des facteurs de risque et du pronostic du syndrome de sevrage aux agents de sédation et d'analgésie en réanimation sont squelettiques. Les études prospectives, menées dans une population non sélectionnée de réanimation, portant sur l'interruption quotidienne ou la titration de la sédation, ou comparant divers agents de sédation et d'analgésie, fournissent très rarement des données concernant la survenue d'un syndrome de sevrage.

En revanche, en réanimation pédiatrique, où ce thème est plus largement abordé, l'incidence du syndrome de sevrage iatrogène est estimée à 20% des enfants admis [21].

Chez l'adulte, une seule étude rétrospective, de Cammarano et al, réalisée chez 28 patients sous ventilation mécanique, nécessitant plus de 7 jours de soins dans un service de réanimation chirurgicale et traumatologique, s'y est intéressée, et retrouvait une incidence de 32,1%. Dans cette étude cependant, la sédation n'était pas administrée selon un protocole fondé sur l'utilisation d'échelles de sédation et de douleur [20].

II-3. Facteurs de risque reconnus

Bien que peu étudiés, divers facteurs prédisposants à la survenue d'un syndrome de sevrage iatrogène chez l'adulte hospitalisé en réanimation ont été avancés. Classiquement, la survenue d'un syndrome de sevrage est favorisée chez les patients traités de façon chronique par psychotropes et lorsqu'il existe une addiction préalable (substances illicites, alcool, nicotine) [1]. Cependant, Cammarano et al [20] ne retrouvaient pas d'association significative entre l'abus d'alcool, d'opioïdes ou de cocaïne et la survenue d'un syndrome de sevrage.

En revanche, dans cette étude, les patients ayant présenté un syndrome de sevrage

recevaient des doses moyennes quotidiennes d'équivalent fentanyl ($6,4 \pm 2,1$ versus $1,4 \pm 0,2$ mg/j, $p=0,049$) et d'équivalent lorazépam ($37,8 \pm 11,8$ versus $11,1 \pm 3,2$ mg/j, $p=0,049$) significativement plus élevées par rapport aux patients n'ayant pas développé de syndrome de sevrage. De même, ils bénéficiaient d'une durée significativement plus longue de traitement par benzodiazépines ($38,2 \pm 7,5$ versus $19,6 \pm 4,0$ jours, $p=0,048$). En outre, ces patients recevaient significativement plus de curares (100% des patients ayant présenté un syndrome de sevrage versus 15,8% des patients n'ayant pas présenté de syndrome de sevrage, $p=0,004$). Une association significative entre la survenue d'un syndrome de sevrage et le diagnostic de SDRA (présent chez 77,8% des patients avec syndrome de sevrage versus 26,3% des patients n'ayant pas développé de syndrome de sevrage, $p=0,017$) était notée. Enfin, Cammarano et al soulignaient un âge significativement plus jeune dans le groupe syndrome de sevrage ($34,9 \pm 4,6$ versus $50,9 \pm 4,0$ ans, $p=0,017$). Toutefois, l'absence d'analyse multivariée dans cette étude rend l'analyse de ces facteurs de risque plus ardue. Néanmoins, la conférence de consensus nationale a retenu les doses importantes de sédatifs et d'analgésiques (benzodiazépines aux doses supérieures à 4 mg/h d'équivalent midazolam et morphiniques aux doses supérieures à 200 µg/h d'équivalent fentanyl) et une administration prolongée supérieure à sept jours, comme facteurs de risque notables de syndrome de sevrage [1].

Par ailleurs, la vitesse de réduction de la posologie des agents sédatifs et analgésiques semble être également déterminante dans la survenue du syndrome de sevrage. Brown et al [25], dans une étude réalisée chez les brûlés graves de réanimation, ont montré une relation significative entre le taux de décroissance des doses de benzodiazépines et d'opioïdes et la sévérité des symptômes de sevrage. De même, Cammarano et al [20] retrouvaient une tendance à une pente moyenne de décroissance des doses de benzodiazépines ($-5,4 \pm 2,3$ versus $-3,0 \pm 1,0$ mg/j, $p=0,036$) et d'opioïdes ($-1,0 \pm 0,6$ versus $-0,2 \pm 0,05$ mg/j, $p=0,22$) plus raide chez les patients ayant présenté un syndrome de sevrage, comparés à ceux n'en ayant pas

présenté. Ainsi, il est probablement recommandé de diminuer progressivement les posologies des morphiniques et des hypnotiques, plutôt que de les arrêter brutalement [1] afin de réduire l'incidence du syndrome de sevrage.

II-4. Impact sur le devenir des patients

Cammarano et al [20] ont observé une durée moyenne de ventilation mécanique plus longue chez les patients ayant présenté un syndrome de sevrage par rapport à ceux n'en ayant pas présenté ($39,6 \pm 7,1$ versus $21,3 \pm 4,8$ jours, $p=0,049$). Néanmoins, il est difficile, en l'absence d'analyse multivariée, d'affirmer que le syndrome de sevrage est associé de manière indépendante à une durée de ventilation mécanique prolongée, la durée de sédation chez les patients ayant développé un syndrome de sevrage étant significativement plus longue.

En effet, il n'existe pas de données solides permettant de conclure à l'influence précise du syndrome de sevrage aux agents sédatifs et analgésiques sur la durée de ventilation mécanique, la durée de séjour en réanimation, la survenue d'auto-extubations et d'ablations de cathéters accidentelles, les fonctions cognitives à moyen et long terme ou la survenue d'un syndrome de stress post-traumatique.

En revanche, il a été démontré que les états d'agitation aiguë, dont le syndrome de sevrage fait partie, exercent un effet délétère sur le pronostic des patients hospitalisés en réanimation. Ainsi, dans une cohorte prospective de 143 patients, l'agitation sévère était significativement associée à des durées médianes de ventilation mécanique (14 versus 6 jours, $p<0.0001$) et de séjour en réanimation (12 versus 5 jours, $p<0.0001$) prolongées, ainsi qu'à un taux plus élevé d'auto-extubations (26% versus 6%, $p=0.002$) [28].

Par ailleurs, le syndrome de sevrage aux agents sédatifs et analgésiques est une cause

admise de delirium en réanimation [29]. Or, le développement d'un delirium est un facteur de mauvais pronostic chez les patients de réanimation. Il est associé à une augmentation de la survenue d'auto-extubations, d'ablations accidentelles de cathéters [30], de syndrome de stress post-traumatique [31], et représente un facteur de risque indépendant de durée prolongée de ventilation mécanique, de séjour en réanimation, de surmortalité à 6 mois et de dysfonctions cognitives à la sortie de l'hôpital [32].

Points Clés

- Le syndrome de sevrage se manifeste lors de l'interruption brutale de l'administration d'un agent pharmacologique, chez un patient rendu tolérant à cet agent.
- La tolérance correspond à la nécessité d'augmenter les doses de cet agent pour obtenir le même effet.
- Bien que les responsabilités des agents hypnotiques et analgésiques soient intriquées dans la genèse du syndrome de sevrage en réanimation, les morphiniques sont plus fréquemment impliqués.
- Le syndrome de sevrage aux morphiniques se présente comme une agitation aiguë, reflet d'une stimulation du système nerveux central, associée aux symptômes d'une activation du système nerveux sympathique et de perturbations gastro-intestinales.
- Le délai d'apparition des symptômes de sevrage dépend de la pharmacocinétique de l'agent en cause.
- Le diagnostic de syndrome de sevrage iatrogène est rendu difficile par la grande variété de symptômes et leur absence de spécificité.
- Il n'existe pas de score clinique validé de syndrome de sevrage iatrogène en réanimation adulte.

III. Objectifs de l'étude

Ainsi, le syndrome de sevrage aux agents de la sédation est fréquent en réanimation, et pourrait représenter une source de morbi-mortalité importante, par le biais de l'agitation aiguë et du delirium dont il est à l'origine.

Chez l'adulte, les travaux spécifiquement consacrés à l'étude de l'incidence, des facteurs de risque et du pronostic du syndrome de sevrage aux agents de sédation et d'analgésie en réanimation sont squelettiques. Une seule étude rétrospective [20] retrouvait une incidence de 32,1% et soulignait l'association du syndrome de sevrage à l'utilisation de doses excessives d'agents morphiniques ou de benzodiazépines, pendant une durée prolongée, chez des sujets jeunes. Néanmoins, cette étude comportait des limites, essentiellement constituées par le faible effectif, l'absence de protocole de sédation standardisé et fondé sur l'utilisation d'échelles de sédation et de douleur, et l'absence d'analyse statistique multivariée.

Nous souhaitons donc mener une étude rétrospective plus large, chez une population adulte de réanimation médico-chirurgicale non sélectionnée, bénéficiant d'un protocole de sédation par rémifentanil \pm midazolam, dont les doses étaient ajustées par l'infirmière selon un protocole écrit utilisant le score de Ramsay.

L'objectif de notre étude était de déterminer l'incidence, les facteurs associés, et l'impact sur le devenir des patients du syndrome de sevrage au rémifentanil en réanimation.

PATIENTS ET METHODES

I. Caractéristiques générales de l'étude

Nous avons mené une étude observationnelle monocentrique rétrospective, sur des données recueillies prospectivement, au sein du service d'urgences respiratoires et de réanimation médicale de l'hôpital Calmette au CHRU de Lille. Il s'agit d'un service de réanimation médico-chirurgicale de 30 lits, répartis en 3 unités de 10 lits. Les patients ont été inclus sur une période de 13 mois (du 1er décembre 2006 au 31 décembre 2007). Le recueil du consentement éclairé du patient n'était pas nécessaire du fait du caractère observationnel de l'étude.

II. Population étudiée

II-1. Critère d'inclusion

Tous les patients sédatisés pour une durée supérieure à 24 heures étaient éligibles pour cette étude.

II-2. Critères d'exclusion

Les patients qui sont décédés avant l'arrêt de la sédation et ceux chez qui la sédation a dû être reprise dans les 24 heures suivant son arrêt, ainsi que les patients d'âge inférieur à 18 ans et les femmes enceintes ont été exclus de l'étude.

III. Protocoles

III-1. Protocole de sédation

Le niveau de sédation était prescrit par le médecin, en fonction de la situation clinique, suivant le score de Ramsay ([33], annexe 1). Une sédation profonde (correspondant à un score de Ramsay à 4-5) était réservée aux circonstances pathologiques spécifiques telles que le SDRA, l'état de mal asthmatique, la décompensation respiratoire aiguë avec difficulté de ventilation mécanique, l'hypertension intracrânienne, ou la nécessité de curarisation. Dans les autres cas, les patients bénéficiaient d'une sédation légère, avec un score de Ramsay à 2-3.

La sédation était réalisée par rémifentanil (ULTIVA[®]) ± midazolam (HYPNOVEL[®]), dont les doses étaient ajustées par l'infirmière selon un protocole écrit (annexe 2), joint dès l'admission dans le dossier infirmier de chaque patient, pour atteindre l'objectif de sédation prescrit. Les posologies initiales et maximales de chaque agent étaient fixées en fonction du poids du patient. La sédation était débutée par rémifentanil seul. Si l'objectif de sédation n'était pas atteint avec des doses maximales de rémifentanil, le midazolam était ajouté, selon des modalités équivalentes d'adaptation posologique. Si les doses maximales de rémifentanil et de midazolam étaient atteintes sans que la profondeur de sédation désirée soit obtenue, le médecin était prévenu et laissé libre de sortir du protocole de sédation défini, en augmentant les doses de rémifentanil et/ou de midazolam, en remplaçant l'un ou l'autre de ces agents, ou en associant un autre agent de sédation.

La douleur était évaluée toutes les 3 heures, à chaque tour infirmier, par échelle numérique si le patient était communicant, ou selon le ressenti du personnel paramédical si le patient n'était pas communicant, selon les habitudes du service. Pour chaque soin

douloureux (aspirations trachéales, pansements...), le protocole de sédation autorisait une augmentation de la vitesse de perfusion continue de rémifentanyl de 2 mL/h, à débiter 5 minutes avant les soins, en retournant à la vitesse suffisante d'avant les soins dès la fin de ceux-ci.

III-2. Gestion de l'arrêt de la sédation

La sédation n'a pas été arrêtée quotidiennement. L'opportunité et les modalités de l'arrêt de la sédation (diminution progressive des posologies ou arrêt plus brutal) étaient laissées à la discrétion du médecin en charge du patient. En cas de situation à risque algique, notamment en période postopératoire, le patient bénéficiait de l'administration de morphine préalablement à l'interruption du rémifentanyl. Dans les autres cas, l'analgésie était relayée au besoin par des agents opioïdes ou non opioïdes.

III-3. Traitement pharmacologique du syndrome de sevrage

L'indication d'administration d'un traitement du syndrome de sevrage incluant, outre la réintroduction des agents de la sédation, la lévomépromazine (NOZINAN[®]), le lorazépam (TEMESTA[®]), la morphine, le propofol (DIPRIVAN[®]), et/ou la clonidine (CATAPRESSAN[®]) était laissée à la discrétion du médecin prescripteur, tant dans le type et la dose des molécules utilisées que dans le moment de leur instauration.

IV. Définition du syndrome de sevrage au rémifentanyl

Le syndrome de sevrage était défini, lors du premier arrêt de rémifentanyl d'une durée supérieure à 24 heures, par la présence d'au moins 5 des critères suivants: tachycardie, hypertension artérielle, fièvre, agitation, sueurs, vomissements, diarrhée et mydriase (tableau 1). Tout arrêt ultérieur de la sédation, si celle-ci était reprise, n'était pas analysé. Le seuil de 5 signes cliniques était fixé strictement supérieur au 75^e centile des scores de tous les patients inclus dans l'étude, afin que seuls les syndromes de sevrage les plus sévères soient pris en compte.

Tableau 1. Score de syndrome de sevrage au rémifentanyl

| Signes cliniques | Points |
|-------------------------------|---------|
| Fréquence cardiaque > 100 bpm | 1 point |
| PAM > 100 mmHg | 1 point |
| Température > 38°C | 1 point |
| Agitation | 1 point |
| Sueurs | 1 point |
| Vomissements | 1 point |
| Diarrhée | 1 point |
| Mydriase | 1 point |

Evaluation des signes cliniques dans les 6 heures suivant l'arrêt du rémifentanyl. Un score ≥ 5 définit le syndrome de sevrage au rémifentanyl.

bpm = battements par minute ; PAM = pression artérielle moyenne

Adapté de Korak-Leiter et al [19]

V. Recueil des données

V-1. Modalités de recueil des données

Durant la période d'inclusion de l'étude, 587 patients ont été consécutivement admis dans le service pour une durée supérieure à 48 heures. Les données concernant leurs caractéristiques à l'admission et durant le séjour en réanimation ont été recueillies prospectivement et incluses dans une base de données [34]. Sur ces 587 patients, 274 remplissaient les critères d'inclusion et d'exclusion de notre étude (figure 1). Pour ces patients, certaines données complémentaires, concernant le syndrome de sevrage, ont été collectées rétrospectivement :

- Le score de syndrome de sevrage au rémifentanyl
- Concernant les caractéristiques des patients à l'admission : la présence d'une intoxication éthylique, la présence d'un traitement habituel antérieur par morphiniques, benzodiazépines, et/ou neuroleptiques
- Concernant les caractéristiques des patients 24 heures avant l'arrêt du rémifentanyl : le poids, le score de Ramsay ([33], annexe 1), la présence d'une diminution de vitesse de perfusion du rémifentanyl, la présence d'une infection en cours de traitement, le score RIFLE ([35], annexe 6), le *Logistic Organ Dysfunction Score* (Score LOD, [36], annexe 4)

V-2. Variables étudiées

Les différentes variables étudiées ont été chronologiquement séparées en 4 groupes, se rapportant à l'admission, au séjour, aux 24 heures précédant le premier arrêt du rémifentanyl et au devenir des patients suite à celui-ci.

V-2-1. Caractéristiques des patients à l'admission en réanimation

Concernant les caractéristiques des patients à l'admission en réanimation, ont été recueillies :

- L'âge
- Le sexe
- L'habitus : présence d'une toxicomanie, d'une intoxication éthylique
- Les traitements habituels : morphiniques, benzodiazépines, neuroleptiques
- La présence de comorbidités incluant un diabète, une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), une insuffisance respiratoire chronique restrictive (IRCR), une insuffisance cardiaque, une cirrhose (Child B ou C), une insuffisance rénale chronique (IRnC) dialysée
- La présence d'une immunodépression, à savoir un cancer solide actif, une hémopathie maligne active, une greffe d'organe, une corticothérapie au long cours à raison d'1 mg/kg/jour pendant 1 mois durant les 3 mois précédant l'hospitalisation, une leucopénie < 1000/mm³
- L'origine du patient (domicile ou transfert d'un autre service)
- La durée d'hospitalisation préalable
- La catégorie d'admission (médicale ou chirurgicale)
- Le motif d'admission : insuffisance respiratoire aiguë secondaire à une BPCO, SDRA, état de choc (septique ou autre), pneumopathie (toutes circonstances confondues : pneumonie communautaire, associée aux soins, ou acquise à l'hôpital), œdème aigu pulmonaire (OAP), pathologie neurologique, intoxication médicamenteuse, cellulite; certains patients présentaient plusieurs motifs d'admission
- La présence d'une infection, toutes causes confondues

- Les scores de gravité à l'admission : Indice de Gravité Simplifié II (IGS II, [37], annexe 3), score LOD ([36], annexe 4), score Mc Cabe d'évaluation des maladies chroniques ([38], annexe 5)

V-2-2. Caractéristiques des patients au cours du séjour en réanimation

Concernant les caractéristiques des patients au cours du séjour en réanimation, ont été recueillies :

- La durée d'administration de rémifentanyl, jusqu'au premier arrêt d'une durée supérieure à 24 heures (en jours)
- La dose moyenne journalière de rémifentanyl rapportée au poids du patient (en mg/kg/j)
- Le recours à l'administration de midazolam, sa durée (en jours), sa dose moyenne journalière rapportée au poids du patient (en mg/kg/j)
- Le recours à l'administration de curares
- Le recours à un traitement du syndrome de sevrage, incluant la lévomépromazine, le lorazépam, le propofol, la morphine et/ou la clonidine

Les calculs de doses moyennes journalières rapportées au poids du patient ont été réalisés en faisant les sommes des doses journalières de chaque agent divisées par les durées d'administration de l'agent concerné et par le poids du patient 24 heures avant l'arrêt du rémifentanyl.

V-2-3. Caractéristiques des patients dans les 24 heures précédant le premier arrêt de rémifentanil

Concernant les caractéristiques des patients 24 heures avant le premier arrêt de rémifentanil, ont été recueillies :

- Le poids du patient
- Le score de Ramsay ([33], annexe 1)
- La présence d'une diminution de vitesse de perfusion du rémifentanil, d'au moins 1 mL/h
- La présence d'une infection en cours de traitement
- Le score RIFLE ([35], annexe 6)
- Le score LOD ([36], annexe 4)

V-2-4. Devenir des patients

Concernant les caractéristiques pronostiques des patients, suite au premier arrêt de rémifentanil, ont été recueillies :

- La durée totale d'administration de rémifentanil (en jours)
- La durée initiale de ventilation mécanique, c'est-à-dire le délai entre l'intubation et la première extubation (en jours)
- La durée totale de ventilation mécanique, différente de la variable précédente si le patient devait bénéficier d'une nouvelle intubation (en jours)
- Le recours à une réintubation
- Le recours à une trachéotomie
- La survenue du décès dans le service de réanimation
- La durée de séjour en réanimation (en jours)

VI. Analyses statistiques

En premier lieu, nous avons calculé l'incidence de survenue du syndrome de sevrage au rémifentanyl chez les patients inclus dans l'étude.

Puis, afin de déterminer les facteurs associés de manière indépendante au syndrome de sevrage au rémifentanyl, nous avons effectué une analyse univariée puis multivariée.

Nous avons testé la distribution des variables quantitatives par le test de Kolmogorov-Smirnov; celles-ci étant anormalement distribuées, ont été exprimées en médiane, et aux 25e et 75e centiles. Les variables qualitatives ont été exprimées en nombre et pourcentage de patients.

Le test du Khi-deux ou le test exact de Fisher ont été utilisés pour comparer les variables qualitatives et le test U de Mann Whitney, les variables quantitatives en analyse univariée. La différence était considérée comme significative si $p < 0,05$. L'*odds ratio* (OR) et l'intervalle de confiance à 95% (IC 95%) ont été calculés pour les variables qualitatives retrouvées significatives par l'analyse univariée.

Toutes les variables ayant un $p < 0,1$ en analyse univariée ont été introduites dans le modèle de régression logistique de l'analyse multivariée. Le seuil de significativité retenu était $p < 0,05$. L'*odds ratio* et l'intervalle de confiance à 95% ont été calculés pour les variables retrouvées significatives en analyse multivariée.

Enfin, nous avons effectué une analyse univariée puis multivariée, selon les mêmes modalités, afin de déterminer les facteurs associés de manière indépendante à la mortalité en réanimation dans notre cohorte.

Le logiciel SPSS (SPSS, Chicago, IL, USA) a été utilisé pour l'ensemble de ces analyses statistiques.

RESULTATS

I. Plan de l'étude

274 patients ont été inclus durant la période de l'étude (figure 1). Parmi les 274 patients inclus, 54 patients ont présenté un syndrome de sevrage. Nous avons donc défini 2 groupes de patients, un groupe « syndrome de sevrage » (n=54) et un groupe « pas de syndrome de sevrage » (n=220).

L'incidence du syndrome de sevrage au rémifentanil était de 19,7% dans notre étude. La répartition des scores de syndrome de sevrage dans notre cohorte est représentée dans la figure 2.

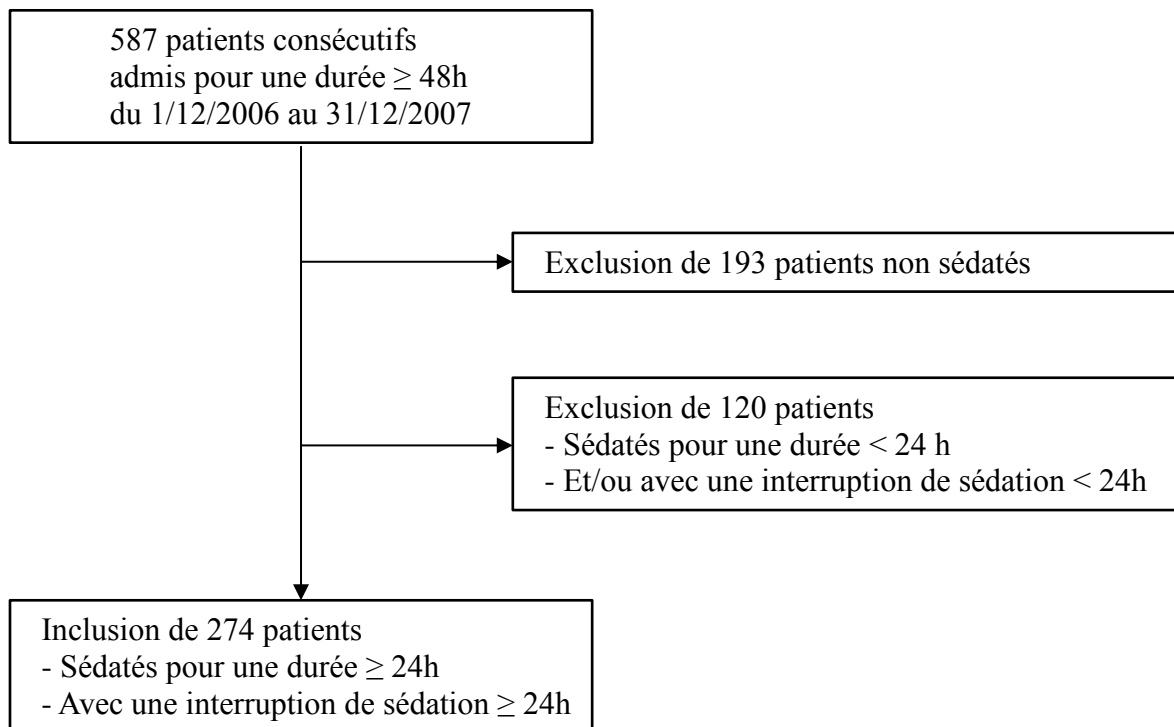


Figure 1. Organigramme de l'étude

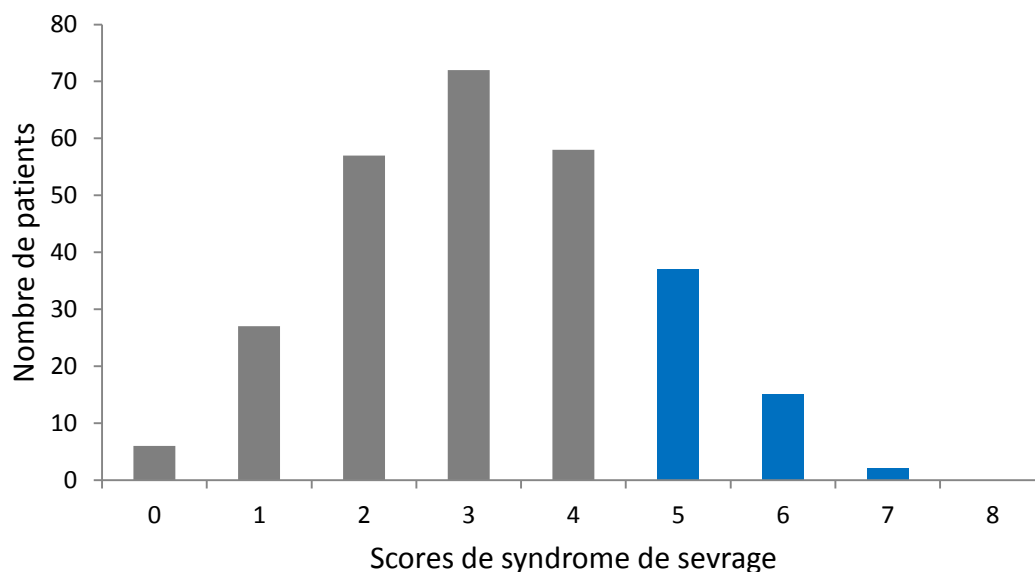


Figure 2. Répartition des scores de syndrome de sevrage

II. Facteurs associés au syndrome de sevrage au rémifentanyl en analyse univariée

II-1. Caractéristiques des patients à l'admission en réanimation

Les patients inclus dans l'étude étaient majoritairement des hommes (74% dans le groupe « syndrome de sevrage » et 65% dans le groupe « pas de syndrome de sevrage »). On notait un âge médian des patients significativement plus jeune dans le groupe « syndrome de sevrage » par rapport au groupe « pas de syndrome de sevrage » (53 ans *versus* 61 ans, $p=0,003$).

Concernant l'habitus des patients, on ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes en termes de toxicomanie ou d'intoxication éthylique chronique. De manière similaire, les deux groupes de patients ne présentaient pas de différence significative dans leurs traitements habituels (morphiniques, benzodiazépines et neuroleptiques).

Concernant les comorbidités des patients, les deux groupes étaient comparables en termes de présence des pathologies suivantes: diabète, BPCO, insuffisance respiratoire chronique restrictive, insuffisance cardiaque, cirrhose, insuffisance rénale chronique terminale nécessitant l'hémodialyse. Néanmoins, le groupe « syndrome de sevrage » comportait significativement moins de patients atteints d'un cancer solide actif (3% *versus* 15% des patients, $p=0,039$, OR [IC 95%] = 0,21 [0,04-0,90]) par rapport au groupe « pas de syndrome de sevrage ». On notait par conséquent une tendance à un nombre plus faible de patients immunodéprimés dans le groupe « syndrome de sevrage » (11% *versus* 22% des patients, $p=0,088$). En revanche, aucune différence n'était retrouvée entre les deux groupes en ce qui concernait l'immunodépression secondaire à une hémopathie maligne, un antécédent de greffe d'organe, un traitement par corticoïdes au long cours ou une leucopénie.

Les patients inclus étaient principalement transférés depuis un autre service d'hospitalisation vers le service de réanimation (dans 53% des cas dans le groupe « syndrome de sevrage » et 66% dans le groupe « pas de syndrome de sevrage »). On ne retrouvait pas de différence entre les deux groupes concernant la durée médiane d'hospitalisation préalable (1 jour dans les deux groupes).

Les patients relevaient en majorité d'une catégorie d'admission médicale (70% des patients dans le groupe « syndrome de sevrage » et 73% dans le groupe « pas de syndrome de sevrage »). Parmi tous les motifs d'admission en réanimation, seule était notée une tendance à un nombre plus faible de patients hospitalisés pour prise en charge d'une pneumopathie dans le groupe « syndrome de sevrage » comparé au groupe « pas de syndrome de sevrage » (25% *versus* 40% des patients, $p=0,069$). De même, à l'admission en réanimation, il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes concernant la présence d'une infection en cours, toutes causes confondues.

Enfin, l'IGS II médian était significativement plus faible dans le groupe « syndrome de sevrage » (42 points *versus* 50 points, $p=0,017$) ; il en était de même pour le score Mc Cabe, plus faible dans le groupe « syndrome de sevrage » comparé au groupe « pas de syndrome de sevrage » (68% des patients en catégorie 1 *versus* 44% des patients en catégorie 1, la catégorie 1 représentant les patients dont l'état antérieur est indemne de pathologie fatale, $p=0,007$). En revanche, on ne notait pas de différence significative entre les deux groupes pour le score LOD.

Ainsi, en analyse univariée, les caractéristiques suivantes des patients, à l'admission en réanimation, étaient identifiées comme significativement associées au syndrome de sevrage au rémifentanyl : un âge jeune, une absence d'immunodépression et en particulier de cancer solide, un IGS II et un score Mc Cabe plus faibles. Ces données sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2. Caractéristiques des patients à l'admission en réanimation

| Variables | Syndrome de sevrage | | p |
|---------------------------------------|---------------------|--------------|------------------|
| | OUI n=54 | NON n=220 | |
| Age (an) | 53 (42,63) | 61 (49,72) | 0,003 |
| Sexe masculin | 40 (74) | 144 (65) | 0,295 |
| Habitus | | | |
| Toxicomanie | 0 (0) | 5 (2) | 0,582 |
| Intoxication éthylique | 11 (20) | 43 (19) | >0,999 |
| Traitement habituel | | | |
| Morphiniques | 3 (5) | 8 (3) | 0,823 |
| Benzodiazépines | 11 (20) | 45 (20) | >0,999 |
| Neuroleptiques | 3 (5) | 9 (4) | 0,946 |
| Comorbidités | | | |
| Diabète | 10 (18) | 42 (19) | >0,999 |
| BPCO | 13 (24) | 67 (30) | 0,449 |
| IRCR | 3 (5) | 22 (10) | 0,452 |
| Insuffisance cardiaque | 12 (22) | 44 (20) | 0,861 |
| Cirrhose | 2 (3) | 6 (2) | >0,999 |
| IRnC dialysée | 1 (1) | 7 (3) | 0,945 |
| Immunodépression | 6 (11) | 50 (22) | 0,088 |
| Cancer solide | 2 (3) | 34 (15) | 0,039* |
| Hémopathie maligne | 3 (5) | 10 (4) | >0,999 |
| Greffe d'organe | 1 (1) | 5 (2) | >0,999 |
| Corticothérapie | 4 (7) | 6 (2) | 0,216 |
| Leucopénie | 3 (5) | 3 (1) | 0,172 |
| Transfert d'un autre service | 29 (53) | 147 (66) | 0,100 |
| Durée d'hospitalisation préalable (j) | 1 (0,3) | 1 (0,4) | 0,306 |
| Catégorie d'admission | | | 0,807 |
| Médicale | 38 (70) | 161 (73) | |
| Chirurgicale | 16 (29) | 59 (26) | |
| Motif d'admission | | | |
| IRA/BPCO | 8 (14) | 28 (12) | 0,855 |
| SDRA | 5 (9) | 25 (11) | 0,841 |
| Etat de choc | 18 (33) | 79 (35) | 0,894 |
| Choc septique | 17 (31) | 68 (30) | >0,999 |
| Autre choc | 1 (2) | 11 (5) | 0,521 |
| Pneumopathie | 14 (25) | 89 (40) | 0,069 |
| OAP | 0 (0) | 10 (4) | 0,234 |
| Neurologique | 10 (18) | 28 (12) | 0,377 |
| Intoxications | 8 (14) | 21 (9) | 0,378 |
| Cellulite | 12 (22) | 28 (12) | 0,120 |
| Infection en cours | 36 (66) | 141 (64) | 0,845 |
| Scores de gravité | | | |
| IGS II | 42 (27,57) | 50 (38,61) | 0,017 |
| Score LOD | 6 (2,9) | 5 (2,7) | 0,212 |
| Score Mc Cabe | | | 0,007 |
| Pathologie non fatale | 37 (68) | 98 (44) | |
| Pathologie fatale < 5 ans | 13 (24) | 98 (44) | |
| Pathologie fatale < 1 an | 4 (7) | 24 (10) | |

Les données sont exprimées en nombre de patients (%) pour les variables qualitatives et en médiane (25e, 75e centiles) pour les variables quantitatives; * OR [IC 95%] = 0,210 [0,049-0,905];

BPCO = bronchopneumopathie chronique obstructive ; IRA/BPCO = insuffisance respiratoire aiguë secondaire à une bronchopneumopathie chronique obstructive; IRCR = insuffisance respiratoire chronique restrictive; IRnC = insuffisance rénale chronique; SDRA = syndrome de détresse respiratoire aiguë, OAP = œdème aigu pulmonaire ; IGSII = indice de gravité simplifié II ; LOD = *Logistic Organ Dysfunction*

II-2. Caractéristiques des patients au cours du séjour en réanimation

La durée médiane d'administration de rémifentanil était significativement plus longue dans le groupe « syndrome de sevrage » par rapport au groupe « pas de syndrome de sevrage » (8 *versus* 6 jours respectivement, $p=0,015$). De même, la dose moyenne journalière de rémifentanil était significativement supérieure dans le groupe « syndrome de sevrage » (avec une médiane de 0,53 *versus* 0,41 mg/kg/j, $p=0,004$).

En revanche, il n'existait pas de différence significative entre les 2 groupes concernant le pourcentage de patients nécessitant le recours à l'administration de midazolam. En effet, les patients inclus dans l'étude recevaient majoritairement du midazolam (81% dans le groupe « syndrome de sevrage » et 70% dans le groupe « pas de syndrome de sevrage »). De plus, on ne retrouvait pas de différence significative entre les groupes dans la dose moyenne journalière de midazolam administrée (avec une médiane de 1,09 *versus* 0,85 mg/kg/j). Néanmoins, la durée médiane d'administration du midazolam était significativement plus longue chez les patients ayant développé un syndrome de sevrage, comparés aux patients sans syndrome de sevrage (5 *versus* 3 jours, $p=0,015$).

Concernant la curarisation, il n'existait pas de différence significative entre les 2 groupes de patients (22% des patients ayant reçu des curares dans le groupe « syndrome de sevrage » et 25% dans le groupe « pas de syndrome de sevrage »).

On notait une proportion significativement plus importante de patients bénéficiant d'un traitement pharmacologique spécifique du syndrome de sevrage dans le groupe « syndrome de sevrage », comparé au groupe « pas de syndrome de sevrage » (33 patients, soit 61% *versus* 59 patients, soit 26%, $p<0,001$, OR [IC 95%] = 4,28 [2,30-7,99]).

Concernant les données plus spécifiquement recueillies dans les 24 heures précédant le premier arrêt de rémifentanyl, il existait une tendance à un poids médian plus élevé dans le groupe « syndrome de sevrage » comparé au groupe « pas de syndrome de sevrage » (88 *versus* 81 kg, $p=0,056$). On ne retrouvait pas de différence statistiquement significative en termes de score de Ramsay, de présence d'une infection en cours de traitement, de score RIFLE et de score LOD entre les 2 groupes. Néanmoins, on notait une tendance à un pourcentage plus faible de patients ayant bénéficié d'une diminution de vitesse de perfusion du rémifentanyl dans le groupe « syndrome de sevrage » par rapport au groupe « pas de syndrome de sevrage » (27 *versus* 43% des patients, $p=0,076$).

Ainsi, en analyse univariée, concernant les caractéristiques des patients au cours du séjour en réanimation, une dose moyenne journalière de rémifentanyl, rapportée au poids du patient, plus importante, et des durées plus longues d'administration de rémifentanyl et de midazolam étaient significativement associées au syndrome de sevrage au rémifentanyl. Ces données sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3. Caractéristiques des patients au cours du séjour en réanimation

| Variables | Syndrome de sevrage | | p |
|--|---------------------|------------------|-------------------|
| | OUI n=54 | NON n=220 | |
| Durée de rémifentanyl (j) | 8 (5,12) | 6 (3,10) | 0,015 |
| Dose de rémifentanyl (mg/kg/j) | 0,53 (0,34;0,86) | 0,41 (0,22;0,58) | 0,004 |
| Midazolam | 44 (81) | 154 (70) | 0,129 |
| Durée de midazolam (j) | 5 (1,8) | 3 (0,6) | 0,015 |
| Dose de midazolam (mg/kg/j) | 1,09 (0,22;2,00) | 0,85 (0,39;1,52) | 0,978 |
| Curares | 12 (22) | 55 (25) | 0,803 |
| Traitement du syndrome de sevrage 24 h avant l'arrêt de la sédation | 33 (61) | 59 (26) | <0,001* |
| Poids (kg) | 88 (72,106) | 81 (67,95) | 0,056 |
| Score de Ramsay | 2 (2,3) | 2 (2,3) | 0,791 |
| Décroissance du rémifentanyl | 15 (27) | 96 (43) | 0,076 |
| Infection en cours de traitement | 44 (81) | 176 (80) | 0,150 |
| Score RIFLE | 0 (0,2) | 1 (0,3) | 0,560 |
| Score LOD | 5 (4,6) | 5 (4,7) | 0,853 |

Les données sont exprimées en nombre de patients (%) pour les variables qualitatives et en médiane (25e, 75e centiles) pour les variables quantitatives; * OR [IC 95%] = 4,288 [2,300-7,996];
LOD = *Logistic Organ Dysfunction*

III. Facteurs associés au syndrome de sevrage au rémifentanil en analyse multivariée

L'analyse multivariée identifiait 4 facteurs comme indépendamment associés à la survenue d'un syndrome de sevrage au rémifentanil.

Les facteurs de risque indépendants de survenue d'un syndrome de sevrage correspondaient à la dose moyenne journalière de rémifentanil, rapportée au poids du patient (OR [IC 95%] = 2,71 par mg/kg/j [1,20-6,14], p=0,016) et au poids du patient (OR [IC 95%] = 1,02 par kg [1,01-1,04], p=0,001).

Les facteurs protecteurs indépendants de survenue d'un syndrome de sevrage correspondaient à la présence d'une immunodépression (OR [IC 95%] = 0,29 [0,09-0,92], p=0,035) et à l'âge du patient (OR [IC 95%] = 0,97 par an [0,95-0,99], p=0,013).

Ces données sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4. Facteurs associés au syndrome de sevrage au rémifentanil en analyse multivariée

| Variables | OR [IC 95%] | p |
|------------------------------------|---------------------|--------------|
| Dose de rémifentanil (par mg/kg/j) | 2,719 [1,203-6,143] | 0,016 |
| Poids (par kg) | 1,028 [1,012-1,043] | 0,001 |
| Immunodépression | 0,295 [0,095-0,920] | 0,035 |
| Age (par an) | 0,973 [0,952-0,994] | 0,013 |

IV. Devenir des patients

Concernant les caractéristiques pronostiques des patients, suite au premier arrêt de rémifentanil, il n'existait pas de différence significative entre les groupes en termes de durée totale d'administration de rémifentanil, de durée de ventilation mécanique, de recours à une réintubation ou à une trachéotomie, et de durée de séjour en réanimation.

En revanche, le pourcentage de décès survenant dans le service de réanimation était plus faible dans le groupe « syndrome de sevrage » par rapport au groupe « pas de syndrome de sevrage » (14% *versus* 31%, $p=0,021$, OR [IC 95%] = 0,37 [0,16-0,83]).

Ces données sont présentées dans le tableau 5.

Tableau 5. Devenir des patients en réanimation

| Variables | Syndrome de sevrage | | p |
|------------------------------------|---------------------|--------------|------------------|
| | OUI n=54 | NON n=220 | |
| Durée totale de rémifentanil (j) | 9 (6,16) | 7 (4,16) | 0,296 |
| Durée initiale de VM (j) | 15 (9,24) | 14 (6,27) | 0,255 |
| Durée totale de VM (j) | 17 (10,25) | 16 (7,32) | 0,681 |
| Réintubation | 6 (11) | 25 (11) | >0,999 |
| Trachéotomie | 13 (24) | 51 (23) | >0,999 |
| Décès | 8 (14) | 70 (31) | 0,021* |
| Durée de séjour en réanimation (j) | 22 (13,37) | 20 (11,36) | 0,502 |

Les données sont exprimées en nombre de patients (%) pour les variables qualitatives et en médiane (25e, 75e centiles) pour les variables quantitatives; * OR [IC 95%] = 0,373 [0,167-0,832] ;
VM = ventilation mécanique

Enfin, nous avons effectué une analyse univariée puis multivariée des facteurs associés à la mortalité en réanimation dans notre cohorte, afin de s'affranchir de la non comparabilité des IGS II de nos deux groupes. L'analyse multivariée est présentée dans le tableau 6. Elle ne rapportait pas la présence du syndrome de sevrage comme facteur associé de manière indépendante à la mortalité dans notre cohorte.

Tableau 6. Facteurs associés à la mortalité en réanimation en analyse multivariée

| Variables | OR [IC 95%] | p |
|--|---------------------|------------------|
| IGS II (par point) | 1,027 [1,008-1,047] | 0,006 |
| Score LOD (par point) | 1,214 [1,063-1,387] | 0,004 |
| Durée totale de VM (par j) | 1,201 [1,110-1,300] | <0,001 |
| Durée de séjour en réanimation (par j) | 0,847 [0,784-0,915] | <0,001 |

IGSII = indice de gravité simplifié II ; LOD = *Logistic Organ Dysfunction* ; VM = ventilation mécanique

DISCUSSION

I. Rappel des principaux résultats

I-1. Incidence du syndrome de sevrage au rémifentanyl

Parmi les 274 patients inclus, 54 ont présenté un syndrome de sevrage au rémifentanyl, portant son incidence à 19,7% dans notre étude.

I-2. Facteurs indépendamment associés au syndrome de sevrage au rémifentanyl

Notre étude a permis d'identifier 4 facteurs indépendamment associés à la survenue d'un syndrome de sevrage au rémifentanyl : la dose moyenne journalière de rémifentanyl, rapportée au poids du patient (OR [IC 95%] = 2,71 par mg/kg/j [1,20-6,14], p=0,016) et le poids du patient (OR [IC 95%] = 1,02 par kg [1,01-1,04], p=0,001) comme facteurs de risque d'une part; la présence d'une immunodépression (OR [IC 95%] = 0,29 [0,09-0,92], p=0,035) et l'âge du patient (OR [IC 95%] = 0,97 par an [0,95-0,99], p=0,013) comme facteurs protecteurs d'autre part.

I-3. Devenir des patients ayant présenté un syndrome de sevrage au rémifentanyl

Notre étude n'a pas mis en évidence d'impact du syndrome de sevrage au rémifentanyl sur le devenir des patients, notamment en termes de durées totales de sédation, de ventilation mécanique et de séjour en réanimation.

Néanmoins, nous avons observé un pourcentage de décès plus faible chez les patients ayant présenté un syndrome de sevrage au cours de leur séjour en réanimation, en analyse univariée. Ce phénomène n'était pas rapporté dans l'analyse multivariée des facteurs associés de manière indépendante à la mortalité dans notre cohorte.

II. Limites générales de l'étude

II-1. Caractéristiques de l'étude

Notre travail comporte certaines limites qu'il convient de préciser. Tout d'abord, il s'agissait d'une étude monocentrique, limitant l'interprétation des résultats, qui ne sont donc pas généralisables à l'ensemble des services de réanimation polyvalente. D'autre part, notre étude était observationnelle et rétrospective; il convient toutefois de souligner que la plupart de nos données étaient collectées de manière prospective. Ainsi, la confirmation de nos résultats nécessiterait la réalisation d'une étude prospective et multicentrique.

II-2. Choix de la population étudiée

Pour notre étude, tous les patients sédatisés pour une durée supérieure à 24 heures étaient éligibles. Ce critère d'inclusion relativement large nous a permis d'analyser une population adulte de réanimation non sélectionnée, contrairement à l'étude de Cammarano et al [20], qui était réalisée chez des patients nécessitant plus de 7 jours de soins en réanimation.

Néanmoins, les patients décédés avant l'arrêt de la sédation (d'une durée supérieure à 24 heures) étaient exclus de l'étude, entraînant inévitablement des biais dans nos résultats,

notamment concernant le devenir des patients ayant présenté un syndrome de sevrage au rémifentanyl.

II-3. Recueil des données

Certaines données associées au risque de syndrome de sevrage au rémifentanyl, ou au devenir des patients ayant présenté un syndrome de sevrage n'ont pas été recueillies. Nous pouvons notamment citer le type, la dose et le moment d'instauration des divers traitements pharmacologiques du syndrome de sevrage, l'administration de morphine avant l'interruption de la perfusion continue de rémifentanyl, les doses journalières non moyennées de rémifentanyl et de midazolam, permettant d'analyser plus finement la tachyphylaxie développée par les patients et le taux de décroissance de la sédation, la survenue d'auto-extubations et d'ablations accidentelles de cathéters ou de drains, les fonctions cognitives à moyen et long terme et la survenue d'un syndrome de stress post-traumatique.

III. Biais de protocoles et de définition

Les choix concernant le protocole de sédation, la gestion de l'arrêt de la sédation, le traitement pharmacologique du syndrome de sevrage, ainsi que la définition du syndrome de sevrage au rémifentanyl, revêtent une importance capitale, car ils influencent de manière directe nos résultats en termes d'incidence du syndrome de sevrage, de mise en évidence de facteurs associés à sa survenue et de devenir des patients.

III-1. Protocole de sédation

III-1-1. Choix des agents de sédation

- **Choix du rémifentanil**

Dans notre étude, la sédation était réalisée par rémifentanil \pm midazolam. Si le midazolam est l'agent sédatif le plus largement utilisé dans les services de réanimation en France, le rémifentanil est quant à lui l'agent opioïde le moins couramment choisi. On rapporte son utilisation dans moins de 10% des cas dans l'étude prospective observationnelle française datant de 2007 [2]. Néanmoins, son profil pharmacocinétique unique est à l'origine d'un intérêt croissant pour son usage dans les protocoles de sédation des patients nécessitant une ventilation mécanique invasive [39].

En effet, l'agent de sédation idéal en réanimation doit, entre autres caractéristiques, présenter des délais d'action (à son instauration) et de réveil (à son arrêt) rapides, quelles que soient les circonstances d'utilisation (notamment une durée prolongée de perfusion, une insuffisance rénale ou hépatique) [1]. Le rémifentanil est un agent opioïde de synthèse dérivé du fentanyl, de délai et de durée d'action ultra-courts, développé pour la sédation et l'analgésie spécifiquement dans cet objectif. En perfusion continue, les modifications de sa vitesse d'administration provoquent des changements très rapides de son effet au niveau cérébral, ce qui lui permet une titration efficace afin de pouvoir atteindre rapidement le niveau de sédation prescrit [40]. Sa structure ester le rend sensible à l'hydrolyse par des estérases plasmatiques et tissulaires non spécifiques en un métabolite principal quasi-inactif, secondairement excrété par les reins [39]. Son métabolisme ainsi que son élimination sont de

ce fait indépendants des fonctions rénale [41] et hépatique [42]. Cependant, il faut tenir compte de la demi-vie contextuelle, qui seule revêt une pertinence clinique pour les médicaments administrés en perfusion continue, le « contexte » correspondant à la durée d'administration de l'agent considéré [43]. Parmi l'ensemble des agents opioïdes, seul le rémifentanyl présente une demi-vie contextuelle constante, indépendante de sa durée d'administration ([44], figure 3). Par exemple, la demi-vie contextuelle, c'est-à-dire le temps nécessaire à la diminution de 50% de la concentration plasmatique à l'arrêt d'une perfusion continue, est estimée entre 3 et 4 minutes pour le rémifentanyl, mais de 50 à 55 minutes pour l'alfentanyl, après 3 heures d'administration continue, alors même que leurs demi-vies d'élimination terminale sont quasi-identiques [45]. Ainsi, les effets du rémifentanyl se dissipent rapidement à l'arrêt d'une administration même prolongée, permettant un délai de réveil prévisible et rapide, à l'opposé des autres agents opioïdes, qui présentent une accumulation dans l'organisme au cours du temps.

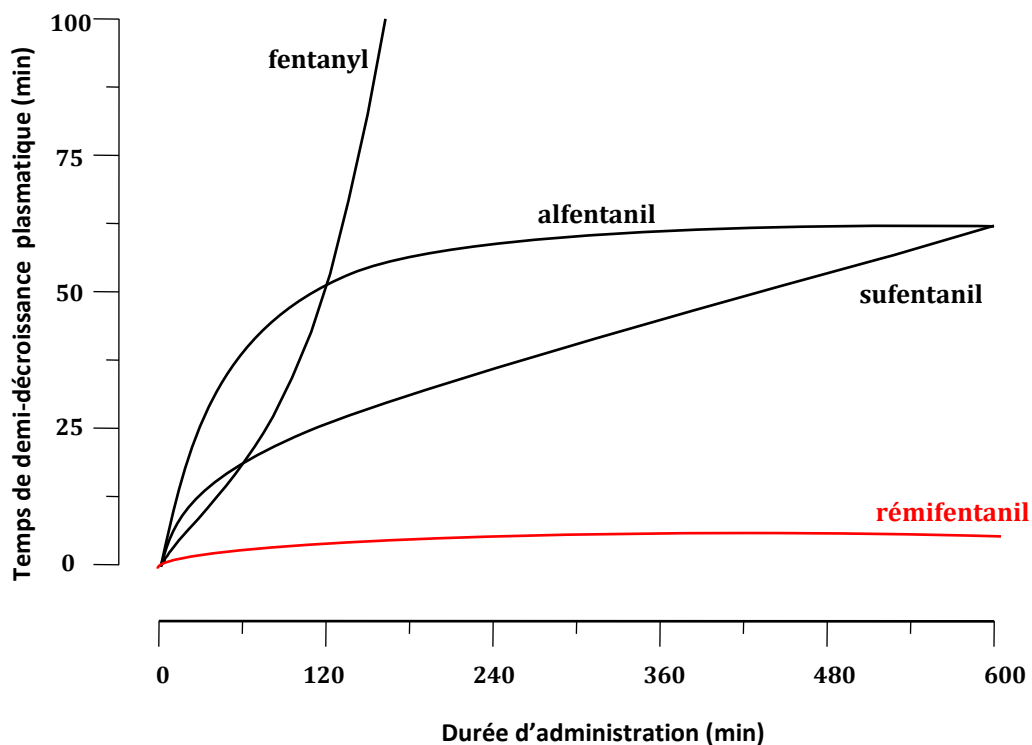


Figure 3. Demi-vies contextuelles des agents opioïdes en fonction de la durée d'administration intraveineuse continue. Adapté de Egan et al [44].

En premier lieu réservé aux services de réanimation neurochirurgicale, comme agent de choix dans l'objectif de faciliter la réalisation des fenêtres de sédation pour évaluation neurologique, l'utilisation du rémifentanil s'est progressivement élargie aux protocoles de sédation des patients tout venants de réanimation. En effet, plusieurs études cliniques ont rapporté des durées plus courtes de ventilation mécanique et de séjour en réanimation avec un schéma de sédation comportant du rémifentanil par rapport aux autres agents opioïdes [46,47], sans accroître le coût de la sédation [48]. Cependant, une étude récente prospective randomisée multicentrique en double insu comparant l'analgésie par rémifentanil et fentanyl s'est arrêtée à l'inclusion de 60 patients, l'analyse intermédiaire prévue n'ayant pas mis en évidence de différence significative de durée de ventilation mécanique entre les deux groupes et concluant donc à la futilité de l'étude [49]. Ainsi, malgré des qualités pharmacocinétiques notables, les données cliniques sur le bénéfice de la sédation par rémifentanil sont contradictoires et ne permettent pas à l'heure actuelle une recommandation forte de son utilisation [1].

Enfin, il convient de tenir compte dans l'interprétation de nos résultats concernant le syndrome de sevrage, du caractère singulier du rémifentanil, en comparaison aux autres agents morphiniques. En effet, un risque majoré de syndrome de sevrage a été suggéré avec le rémifentanil [39,50] en cas d'arrêt brutal de son administration, du fait d'une période de réveil très courte. Nos résultats ne sont donc pas aisément généralisables aux syndromes de sevrage associés à un autre agent opioïde.

- **Rôle du midazolam dans la survenue du syndrome de sevrage ?**

Dans notre étude, la sédation était débutée par rémifentanil seul. Le midazolam n'était ajouté que si l'objectif de sédation n'était pas atteint avec des doses maximales de

réfifentaniil. Ce protocole de sédation particulier était à l'origine de doses moyennes journalières de midazolam relativement faibles, contrastant avec des doses plus importantes de réfifentaniil. En outre, l'évaluation des signes cliniques entrant dans le score de sevrage se faisant dans les 6 heures suivant l'arrêt de la sédation, le délai d'apparition d'un syndrome de sevrage iatrogène était plus compatible avec le profil pharmacocinétique du réfifentaniil que celui du midazolam. Tous ces éléments permettent d'imputer la responsabilité du syndrome de sevrage à l'arrêt de la sédation au réfifentaniil.

III-1-2. Choix des modalités d'administration

Dans notre étude, les doses de réfifentaniil et de midazolam étaient ajustées par l'infirmière selon un protocole écrit, afin d'obtenir l'objectif de sédation prescrit par le médecin, suivant le score de Ramsay. La douleur était par ailleurs évaluée toutes les 3 heures, à chaque tour infirmier, par échelle numérique si le patient était communicant, ou selon le ressenti du personnel paramédical si le patient n'était pas communicant, selon les habitudes du service. Elle entraînait une modification des traitements antalgiques non opioïdes du patient, ou une augmentation de vitesse d'administration du réfifentaniil, si elle était l'origine d'un score de Ramsay égal à 1 (patient agité, anxieux). Cette modalité de gestion de la sédation, fondée sur l'utilisation d'échelles de sédation et de douleur, est actuellement recommandée aux cliniciens [1]. Cependant le protocole d'ajustement des doses de sédation était, dans notre étude, uniquement fondé sur le score de Ramsay. L'absence d'échelle de douleur standardisée constitue donc une limite de notre étude. En outre, le score de Ramsay ([33], annexe 1), qui mesure 3 niveaux d'éveil (Ramsay 1, 2 ou 3) et de sommeil (Ramsay 4, 5 et 6), a été critiqué pour son manque de capacité de discrimination entre ces différents niveaux de sédation [51,52]. Néanmoins, il a été utilisé dans de nombreuses publications et

représente l'échelle de sédation la plus largement utilisée en pratique clinique [2]. Son utilisation était routinière dans notre service lors de la période d'inclusion des patients.

III-2. Administration de morphine à l'arrêt du rémifentanil

L'administration non protocolée de morphine préalablement à l'arrêt du rémifentanil peut limiter l'interprétation de nos résultats. En effet, la pharmacocinétique du rémifentanil impose d'anticiper le relai antalgique lors de son interruption, afin de ne pas entraîner d'ascension brutale de nociception, notamment en période postopératoire précoce [1]. En l'absence de prise en charge analgésique adéquate, le cortège neurovégétatif accompagnant la douleur aiguë peut mimer, en partie, les signes cliniques peu spécifiques de syndrome de sevrage. Néanmoins, en cas de situation à risque algique, et notamment chez les patients de catégorie d'admission chirurgicale, soit moins de 30% des patients de notre cohorte, une administration de morphine était réalisée préalablement à l'interruption de la perfusion continue de rémifentanil, selon les habitudes du service.

III-3. Traitement pharmacologique du syndrome de sevrage

L'absence de standardisation dans l'indication du traitement pharmacologique du syndrome de sevrage, ainsi que dans le type, la dose et le moment d'instauration de celui-ci, constitue un biais de protocole dans notre étude. En effet, ce traitement donné de manière préventive, avant l'interruption complète du rémifentanil, chez une catégorie de patients considérés à risque ou devant des signes de sevrage précoce, pouvait être à l'origine de « faux négatifs », en diminuant le score de sevrage de ces patients. Toutefois, en analyse univariée, le groupe « syndrome de sevrage » comportait significativement plus de patients ayant bénéficié

d'un traitement pharmacologique, qu'il soit préventif ou curatif, par rapport au groupe « pas de syndrome de sevrage ».

III-4. Choix de la définition du syndrome de sevrage au rémifentanil

Dans notre étude, le syndrome de sevrage au rémifentanil était défini par la présence d'au moins 5 critères, parmi une liste de 8 signes cliniques (Tableau 1). Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de score clinique de détection et d'évaluation de l'intensité du syndrome de sevrage iatrogène en réanimation adulte, utilisable à la fois en pratique clinique, et dans un objectif de comparabilité des travaux sur ce thème. Les études concernant les syndromes de sevrage iatrogènes [19,20] se fondent sur des scores anciens décrits chez les toxicomanes [26,27] et non validés chez les patients de réanimation. Nous avons choisi d'adapter le score clinique précédemment décrit par Korak-Leiter et al [19], en retirant l'item « bâillement » de la liste des signes cliniques, et en retenant, pour chacun des autres items, l'intensité la plus importante.

En effet, le diagnostic de syndrome de sevrage est rendu difficile par une grande variété de symptômes, tous très peu spécifiques. Ainsi, nous pouvons citer, au rang de « faux positifs », plusieurs circonstances menant à des états d'agitation aiguë associée à un cortège neurovégétatif évocateur, comme une épreuve de ventilation spontanée sur tube mal tolérée, une douleur aiguë provoquée par l'arrêt brutal de l'administration de rémifentanil sans anticipation du relai antalgique, un phénomène d'hyperalgésie observé à l'arrêt du rémifentanil [53], ou encore un état de souffrance cérébrale aiguë.

Ainsi, outre le choix d'une intensité de chaque signe clinique la plus importante, nous avons fixé le seuil de 5 signes cliniques sur 8, strictement supérieur au 75^e centile des scores

de l'ensemble de la cohorte, afin que seuls les syndromes de sevrage les plus sévères soient pris en compte dans notre travail.

IV. Interprétation et discussion des résultats

IV-1. Incidence du syndrome de sevrage au rémifentanil

Dans notre étude, l'incidence du syndrome de sevrage au rémifentanil s'élevait à 19,7%. Ce résultat souligne la fréquence élevée du syndrome de sevrage aux morphiniques en réanimation adulte.

Il convient d'être prudent dans toute comparaison aux données existantes de la littérature sur l'incidence du syndrome de sevrage aux morphiniques en milieu de réanimation, dans la mesure où celle-ci dépend de l'agent opioïde et de la définition du syndrome de sevrage choisis. Notre résultat n'est en effet valable que pour un protocole de sédation fondé sur l'administration de rémifentanil, et pour une définition du syndrome de sevrage que nous avons étayée ci-dessus.

Néanmoins, Cammarano et al [20] retrouvaient, dans leur cohorte rétrospective de 28 patients, une incidence de 32,1%. Cette étude comportait des limites, que nous avons préalablement précisées, essentiellement constituées par le faible effectif, l'absence de protocole de sédation standardisé (de multiples agents sédatifs et morphiniques différents étant utilisés dans cette étude) et l'absence d'utilisation d'échelles de sédation. En outre, cette étude concernait une population relativement sélectionnée, puisqu'elle incluait des patients nécessitant plus de 7 jours de soins dans un service de réanimation chirurgicale et traumatologique. Ce critère d'inclusion était à l'origine de durées de sédation extrêmement

prolongées, entre 20 et 40 jours en moyenne, non comparables avec notre population. De plus, les patients inclus dans l'étude de Cammarano présentaient des caractéristiques démographiques différentes de nos patients, avec un âge moyen plus jeune (43 *versus* 59 ans dans notre travail). Or une durée de sédation prolongée et un âge jeune sont des facteurs de risque reconnus de survenue de syndrome de sevrage iatrogène en réanimation. Enfin, la définition du syndrome de sevrage choisie par Cammarano et al reposait sur la présence de 4 critères, et sélectionnait donc probablement des syndromes de sevrages moins sévères que dans notre étude. L'ensemble de ces éléments explique une incidence du syndrome de sevrage plus élevée dans l'étude de Cammarano et al par rapport à celle retrouvée dans notre travail.

En revanche, en réanimation pédiatrique, l'incidence du syndrome de sevrage iatrogène est très proche de notre résultat, puisqu'elle est estimée à 20% des enfants admis [21].

IV-2. Facteurs indépendamment associés au syndrome de sevrage au rémifentanyl

IV-2-1. Facteurs non modifiables : poids, immunodépression, âge

▪ Poids du patient

Notre étude a identifié le poids du patient comme facteur de risque indépendant de survenue d'un syndrome de sevrage au rémifentanyl, avec un *odds ratio* de 1,028, ce qui signifie que pour chaque unité de poids, soit chaque kg, le risque de syndrome de sevrage est augmenté 1,028 fois. Un homme de 150 kg a donc, statistiquement, 82 fois plus de risque de développer un syndrome de sevrage au rémifentanyl, toute chose égale par ailleurs, qu'un

homme de 70 kg.

C'est la première fois à notre connaissance que ce facteur de risque de syndrome de sevrage aux morphiniques est mis en évidence. Ce résultat peut paraître inattendu, les propriétés pharmacocinétiques du rémifentanil ne dépendant que de l'âge et de la masse maigre des sujets [54,55]. Chez le sujet obèse, le volume de distribution et la clairance totale du rémifentanil ne sont pas significativement modifiés par rapport au sujet de poids normal [56]. Ainsi, chez l'obèse, la dose de rémifentanil administrée doit être calculée selon le poids idéal et non selon le poids réel du patient, au risque de provoquer un surdosage [55].

Nous avons mis en évidence qu'un poids élevé est un facteur de risque de syndrome de sevrage au rémifentanil, de manière indépendante à la dose moyenne journalière de rémifentanil rapportée au poids (réel) du patient. Ainsi, le poids intervient probablement par le biais d'une dose plus importante en rémifentanil chez les patients en surpoids ou obèses quand elle est rapportée à leur poids idéal et non à leur poids réel.

Les doses plus importantes de rémifentanil utilisées chez les patients en surpoids ou obèses dans notre étude étaient possiblement dues à un niveau de sédation plus profond, ou le reflet d'une tolérance au rémifentanil. La susceptibilité des patients obèses à développer une tolérance aiguë au rémifentanil a déjà été soulignée par Albertin et al, dans une étude prospective réalisée au cours d'anesthésie pour chirurgie bariatrique au sein d'une population obèse morbide. Dans cette étude, la concentration en rémifentanil au site effet dans l'objectif de maintenir une homéostasie cardiovasculaire en réponse au stress chirurgical, à niveau d'hypnose égal (monitoré par index bispectral) s'élevait rapidement au cours de l'intervention [57].

▪ Immunodépression

Nous avons identifié l'immunodépression comme facteur protecteur indépendant de survenue d'un syndrome de sevrage au rémifentanyl. Par définition dans notre étude, l'immunodépression concernait, à l'admission en réanimation, les patients présentant un cancer solide actif ou une hémopathie maligne évolutive, les patients greffés, leucopéniques, ou bénéficiant d'une corticothérapie de longue durée. En analyse univariée, il existait une tendance à un pourcentage plus faible de patients immunodéprimés dans le groupe « syndrome de sevrage » par rapport au groupe « pas de syndrome de sevrage » (11 *versus* 22% des patients, $p=0,088$). Seule l'absence de cancer solide actif était significativement associée au syndrome de sevrage (3% des patients atteints de cancer dans le groupe « syndrome de sevrage » *versus* 15% dans le groupe « pas de syndrome de sevrage », $p=0,039$), ce résultat s'expliquant probablement par l'âge significativement plus jeune chez les patients ayant développé un syndrome de sevrage. Concernant les autres critères d'immunodépression, on ne retrouvait pas de différence significative entre les groupes. Cependant, les effectifs concernés n'excédaient pas 10 patients, rendant les résultats difficilement interprétables. Par conséquent, devant ces effectifs trop faibles pour chaque item rentrant dans la définition de l'immunodépression chez les patients inclus, et par souci de pertinence clinique, seule la présence d'une immunodépression au sens large était incluse dans le modèle de régression logistique.

La mise en évidence de ce facteur protecteur peut sembler surprenante. Néanmoins, de nombreuses données expérimentales issues d'études humaines et animales suggèrent que les médicaments sédatifs peuvent moduler la réponse immunitaire [11]. Les effets immunomodulateurs des opioïdes, particulièrement étudiés, ont été observés à la suite d'exposition aiguë et chronique mais également après sevrage. Ainsi, une immunodépression profonde et prolongée a été rapportée au cours de la période suivant le sevrage des opioïdes

[11]. Chez l'homme, une étude prospective observationnelle portant sur 587 patients et évaluant les facteurs de risque d'infections acquises en réanimation identifiait l'arrêt d'administration du rémifentanyl comme facteur de risque indépendant d'infection acquise en réanimation (OR [IC 95%] = 2,53 [1,28-4,19], p=0,007) [34]. Le taux le plus élevé d'infections était observé quatre jours après l'arrêt du rémifentanyl.

L'immunodépression provoquée par le sevrage en opioïdes a donc été largement observée, tant sur le plan expérimental que clinique. En revanche, notre travail souligne, pour la première fois à notre connaissance chez l'homme, l'existence d'une influence réciproque du système immunitaire sur les manifestations de sevrage en opioïdes. En effet, de multiples études expérimentales animales, datant de la fin des années 1980, observaient la nécessité d'un système immunitaire compétent pour le développement des symptômes de sevrage aux opioïdes [58]. Ainsi, la présence d'une immunodépression, provoquée par l'administration de corticoïdes, de cyclosporine, de cyclophosphamide ou l'exposition de l'animal à une irradiation, réduisait la sévérité des symptômes de sevrage induit par nalaxone chez le rat rendu dépendant à la morphine [59-61], de manière dose dépendante [62]. Les expérimentations de transfert adoptif de cellules lymphoïdes aux animaux irradiés suggéraient un rôle des cellules lymphoïdes dans les manifestations du sevrage en opioïdes [58].

C'est hypothétiquement par le biais de cette physiopathologie mal élucidée que l'âge avancé, à l'origine d'un système immunitaire vieillissant, pourrait intervenir comme facteur protecteur dans l'apparition du syndrome de sevrage aux morphiniques.

Enfin, si l'arrêt d'administration du rémifentanyl a été identifié comme facteur de risque indépendant d'infection acquise en réanimation [34], probablement via un processus immunomodulateur, notre étude ne retrouvait pas, à l'inverse, d'association entre l'infection en cours à l'admission en réanimation, ainsi que dans les 24 heures précédant l'arrêt du

réfentanyl et la survenue du syndrome de sevrage. Il était toutefois noté une tendance à un pourcentage plus faible de patients admis pour prise en charge d'une pneumopathie dans le groupe « syndrome de sevrage », comparé au groupe « pas de syndrome de sevrage », d'interprétation ardue.

▪ **Age du patient**

Notre étude a identifié l'âge du patient comme facteur protecteur indépendant de syndrome de sevrage au réfentanyl, avec un *odds ratio* de 0,973, ce qui signifie que pour chaque année, le risque de survenue d'un syndrome de sevrage est diminué 0,973 fois. Un homme de 20 ans a donc, statistiquement, 58 fois plus de risque de développer un syndrome de sevrage au réfentanyl, toute chose égale par ailleurs, qu'un homme de 80 ans.

Cammarano et al. [20] ont également observé, chez les patients présentant un syndrome de sevrage aux agents sédatifs et analgésiques en réanimation, un âge plus jeune, comparé aux patients sans syndrome de sevrage ($34,9 \pm 4,6$ ans *versus* $50,9 \pm 4,0$ ans, $p=0,017$).

On sait que l'âge influence les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du réfentanyl. En effet, la clairance du réfentanyl est diminuée de 33%, et la concentration efficace à 50% au site effet de 50% chez le sujet âgé [54]. Un sujet de 80 ans va donc requérir un tiers de la dose de perfusion continue d'un sujet de 20 ans [40]. Le sujet âgé présente donc une sensibilité plus importante aux opioïdes que le sujet jeune, ce qui le rend probablement moins sujet au développement d'une tachyphylaxie.

IV-2-2. Facteur de risque modifiable : dose moyenne journalière de rémifentanil rapportée au poids du patient

Notre étude a identifié la dose moyenne journalière de rémifentanil rapportée au poids du patient comme facteur de risque indépendant majeur de survenue d'un syndrome de sevrage au rémifentanil, avec un *odds ratio* de 2,719.

Cammarano et al [20] soulignaient également cette association entre des doses moyennes quotidiennes d'équivalent fentanyl élevées et la survenue d'un syndrome de sevrage iatrogène. Cependant, dans l'étude de Cammarano, les doses d'agents opioïdes n'étaient pas ajustées en fonction d'un objectif fixé de sédation. Dans notre étude, l'existence d'un protocole écrit de sédation, et la comparabilité des scores de Ramsay entre les groupes « syndrome de sevrage » et « pas de syndrome de sevrage » suggèrent le développement d'une tolérance au rémifentanil.

Nous pouvons néanmoins noter que le protocole de sédation dans notre étude, conduisait à l'utilisation de doses maximales de rémifentanil, associées à des doses relativement faibles de midazolam, pouvant être à l'origine de nos résultats.

IV-3. Facteurs de risque de syndrome de sevrage au rémifentanil non retrouvés

IV-3-1. Facteurs de risque non retrouvés en analyse univariée

- **Habitus et traitements habituels des patients**

Dans notre étude, on ne retrouvait pas d'association significative entre le syndrome de

sevrage et la présence d'une toxicomanie, d'une intoxication éthylique chronique, ou d'une prise chronique de morphiniques, de benzodiazépines ou de neuroleptiques chez les patients. Classiquement cependant, la survenue d'un syndrome de sevrage est favorisée chez les patients traités de façon chronique par psychotropes ou lorsqu'il existe une addiction préalable (substances illicites, alcool, nicotine) [1]. Néanmoins, il faut tenir compte de la singularité physiopathologique du syndrome de sevrage au rémifentanil, comparé aux autres syndromes de sevrage que l'on peut rencontrer en réanimation. Ainsi, Cammarano et al [20] ne retrouvaient également pas d'association significative entre l'abus d'alcool, d'opioïdes ou de cocaïne et la survenue d'un syndrome de sevrage aux agents de la sédation et de l'analgésie.

- **Curarisation**

Dans notre étude, nous ne retrouvons pas d'influence de la curarisation sur la survenue d'un syndrome de sevrage au rémifentanil. De manière similaire, le groupe « syndrome de sevrage » ne comportait significativement pas plus de patients admis pour prise en charge d'un SDRA que le groupe « pas de syndrome de sevrage ». Pourtant, Cammarano et al [20] ont observé, chez ces patients nécessitant une sédation profonde et souvent prolongée, un risque majoré de syndrome de sevrage iatrogène. Toutefois, l'évolution, depuis 1998, de la prise en charge des patients présentant un SDRA, vers des durées de curarisation et de sédation les plus courtes possibles, peut en partie expliquer cette différence dans nos résultats.

- **Recours au midazolam et dose journalière moyenne de midazolam**

Nous ne mettons pas en évidence, dans notre étude, d'association entre le syndrome de sevrage au rémifentanil et le recours à l'administration de midazolam, ou les doses

journalières moyennes de midazolam utilisées. Or, Cammarano et al [20] ont observé que les patients ayant présenté un syndrome de sevrage recevaient des doses moyennes quotidiennes d'équivalent lorazépam significativement plus élevées par rapport aux patients n'ayant pas développé de syndrome de sevrage. Cependant, dans notre étude, le protocole de sédation imposait le recours à des doses maximales de rémifentanil avant l'introduction de midazolam, ce qui peut en partie expliquer nos résultats.

- **Décroissance des posologies de rémifentanil**

Il semble exister un lien entre la vitesse de réduction des posologies des agents de la sédation et la survenue d'un syndrome de sevrage iatrogène [1,20,25]. Dans notre étude néanmoins, comme dans celle de Cammarano et al [20], seule une tendance à un pourcentage plus faible de patients ayant bénéficié d'une diminution de vitesse de perfusion du rémifentanil dans les 24 heures précédant son interruption dans le groupe « syndrome de sevrage » par rapport au groupe « pas de syndrome de sevrage » était notée. L'influence des modalités de décroissance de la sédation sur la survenue d'un syndrome de sevrage reste à préciser dans des études plus spécifiques.

- **Insuffisance rénale**

Nous ne mettons pas en évidence, dans notre étude, de lien statistique entre le syndrome de sevrage au rémifentanil et la présence d'une insuffisance rénale, reflétée par le score RIFLE, recueilli dans les 24 heures précédant l'interruption de rémifentanil. Ce résultat s'explique principalement par le métabolisme particulier du rémifentanil, préalablement explicité, indépendant de la fonction rénale des patients [41,63].

IV-3-2. Facteurs de risque retrouvés en analyse univariée mais non retrouvés en analyse multivariée

- **Scores de gravité à l'admission en réanimation : IGSII et score Mc Cabe**

En analyse univariée, le syndrome de sevrage au rémifentanil était significativement associé à un IGSII et à un score Mc Cabe plus faibles. Ce résultat est probablement expliqué par l'âge significativement plus jeune des patients dans le groupe « syndrome de sevrage », comparé au groupe « pas de syndrome de sevrage ».

- **Durée d'administration de rémifentanil et de midazolam**

En analyse univariée, nous retrouvions un lien statistiquement significatif entre la survenue d'un syndrome de sevrage d'une part et la durée d'administration de rémifentanil et de midazolam d'autre part. Cependant ces facteurs de risque, déjà mis en évidence par Cammarano et al [20] n'ont pas été retenus par le modèle de régression logistique. Seule la dose moyenne journalière de rémifentanil était un facteur de risque indépendant de survenue de syndrome de sevrage au rémifentanil.

IV-4. Impact du syndrome de sevrage au rémifentanil sur le devenir des patients

Notre étude ne mettait pas en évidence d'impact du syndrome de sevrage au rémifentanil sur le devenir des patients, notamment en termes de durées totales de sédation, de ventilation mécanique et de séjour en réanimation. Cammarano et al [20] observaient en revanche une durée moyenne de ventilation mécanique plus longue chez les patients ayant présenté un syndrome de sevrage iatrogène par rapport aux patients n'ayant pas présenté de

syndrome de sevrage, sans confirmation par analyse multivariée, essentielle étant donné la durée de sédation significativement plus longue chez ces patients.

Par ailleurs, l'association entre le syndrome de sevrage au rémifentanil et le décès retrouvée en analyse univariée dans notre étude, n'était pas rapportée dans l'analyse multivariée des facteurs indépendamment associés à la mortalité dans notre cohorte. La présence d'une surmortalité dans le groupe « pas de syndrome de sevrage » par rapport au groupe « syndrome de sevrage », s'expliquait en effet par un IGSII plus élevé dans ce groupe de patients.

L'étude de l'impact du syndrome de sevrage iatrogène sur le devenir des patients nécessiterait probablement un effectif plus important que notre cohorte.

V. Implications majeures et perspectives

La dose moyenne journalière de rémifentanil, rapportée au poids idéal du patient, représente le facteur de risque modifiable principal de syndrome de sevrage dans notre étude. Les doses élevées de rémifentanil observées chez les patients ayant développé un syndrome de sevrage dans notre cohorte peuvent être la conséquence d'une profondeur de sédation excessive, mais parfois nécessaire, ou le reflet plus probable d'un phénomène de tolérance aiguë.

De ce fait, la prévention du syndrome de sevrage réside nécessairement dans la limitation des doses de rémifentanil, ou plus généralement d'agents morphiniques, administrées au patient. Cette limitation s'appuie principalement sur une gestion titrée des morphiniques selon un objectif raisonnable de profondeur de sédation et d'analgésie, conformément aux recommandations actuelles [1], mais également sur une rotation des

opioïdes [64], ou une association plus équilibrée entre opioïdes et benzodiazépines, afin de limiter le développement de tolérances. Le choix d'un agent $\alpha 2$ -agoniste, tel que la dexmedetomidine, comme agent sédatif adjuvant, pourrait être intéressant à la fois en diminuant les doses de morphiniques utilisées, mais également en minimisant la sévérité des symptômes de sevrage aux opioïdes [65]. Enfin, l'indication non systématique d'administration continue d'opioïdes apparaît aujourd'hui comme une alternative raisonnable pour la sédation des patients en réanimation [9].

Cette attitude préventive pourrait être proposée de manière plus systématique chez le sujet jeune et le sujet en surpoids ou obèse, chez qui le risque de syndrome de sevrage aux morphiniques semble majoré.

Néanmoins notre étude, n'ayant pas observé d'impact négatif du syndrome de sevrage sur le pronostic des patients, ne permet pas de conclure à l'intérêt de prévenir les manifestations de sevrage aux morphiniques. Une étude prospective observationnelle est donc nécessaire, afin de préciser les conséquences du syndrome de sevrage sur le devenir des patients hospitalisés en réanimation. L'impact d'une prise en charge préventive standardisée pourra être évalué au moyen d'une étude prospective randomisée ultérieure.

CONCLUSION

Le syndrome de sevrage au rémifentanyl est fréquent en réanimation.

Notre étude a permis d'identifier 4 facteurs associés à sa survenue : la dose moyenne journalière de rémifentanyl, rapportée au poids du patient et le poids du patient sont indépendamment associés à un risque élevé de syndrome de sevrage; la présence d'une immunodépression et l'âge du patient sont indépendamment associés à une diminution du risque de syndrome de sevrage.

L'impact du syndrome de sevrage au rémifentanyl sur le devenir des patients hospitalisés en réanimation reste à préciser.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1] Sauder P, Andreoletti M, Cambonie G, Capellier G, Feissel M, Gall O, et al. Conférence de consensus commune (SFAR-SRLF) en réanimation, Sédation-analgésie en réanimation (nouveau-né exclu). *Ann Fr Anesth Reanim.* 2008;27(7-8):541-51.
- 2] Payen J-F, Chanques G, Mantz J, Hercule C, Auriant I, Leguillou J-L, et al. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology.* 2007;106(4):687-95.
- 3] Fourrier F. Conférence de consensus commune (SFAR-SRLF) en réanimation, Mieux vivre la réanimation. *Réanimation.* 2010;19,191-203.
- 4] Arroliga A. Use of Sedatives and Neuromuscular Blockers in a Cohort of Patients Receiving Mechanical Ventilation. *Chest.* 2005;128(2):496-506.
- 5] Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest.* 1998;114(2):541-8.
- 6] 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(20):1471-7.
- 7] Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JWW, Schweickert WD, Pun BT, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371(9607):126-34.

- 8] Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9678):1874-82.
- 9] Strøm T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet*. 2010;375(9713):475-80.
- 10] Quenot J-P, Ladoire S, Devoucoux F, Doise J-M, Cailliod R, Cunin N, et al. Effect of a nurse-implemented sedation protocol on the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2007;35(9):2031-6.
- 11] Nseir S, Makris D, Mathieu D, Durocher A, Marquette C-H. Intensive Care Unit-acquired infection as a side effect of sedation. *Crit Care*. 2010;14(2):R30.
- 12] Chanques G, Jaber S, Barbotte E, Violet S, Sebbane M, Perrigault P-F, et al. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Crit Care Med*. 2006;34(6):1691-9.
- 13] Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G, Shannon W, et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 1999;27(12):2609-15.
- 14] De Wit M, Gennings C, Jenvey WI, Epstein SK. Randomized trial comparing daily interruption of sedation and nursing-implemented sedation algorithm in medical intensive care unit patients. *Crit Care*. 2008;12(3):R70.
- 15] Elliott R, McKinley S, Aitken LM, Hendrikz J. The effect of an algorithm-based sedation guideline on the duration of mechanical ventilation in an Australian intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2006;32(10):1506-14.

- 16] Bucknall TK, Manias E, Presneill JJ. A randomized trial of protocol-directed sedation management for mechanical ventilation in an Australian intensive care unit. *Crit Care Med.* 2008;36(5):1444-50.
- 17] Foucrier A, Yavchitz A, Restoux A, Trouiller P, Mantz J. Syndromes de sevrage en réanimation. Conférences d'actualisation SFAR. 2006. p 243-50.
- 18] Shelly MP, Sultan MA, Bodenham A, Park GR. Midazolam infusions in critically ill patients. *Eur J Anaesthesiol.* 1991;8(1):21-7.
- 19] Korak-Leiter M, Likar R, Oher M, Trampitsch E, Ziervogel G, Levy JV, et al. Withdrawal following sufentanil/propofol and sufentanil/midazolam. Sedation in surgical ICU patients: correlation with central nervous parameters and endogenous opioids. *Intensive Care Med.* 2005;31(3):380-7.
- 20] 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(4):676-84.
- 21] Birchley G. Opioid and benzodiazepine withdrawal syndromes in the paediatric intensive care unit: a review of recent literature. *Nurs Crit Care.* 2009;14(1):26-37.
- 22] Anand KJS, Willson DF, Berger J, Harrison R, Meert KL, Zimmerman J, et al. Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children. *Pediatrics.* 2010;125(5):e1208-25.
- 23] Franck LS, Scoppettuolo LA, Wypij D, Curley MAQ. Validity and generalizability of the Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1) for monitoring iatrogenic withdrawal syndrome in pediatric patients. *Pain.* 2012;153(1):142-8.

- 24] Ista E, van Dijk M, de Hoog M, Tibboel D, Duivenvoorden HJ. Construction of the Sophia Observation withdrawal Symptoms-scale (SOS) for critically ill children. *Intensive Care Med.* 2009;35(6):1075-81.
- 25] Brown C, Albrecht R, Pettit H, McFadden T, Schermer C. Opioid and benzodiazepine withdrawal syndrome in adult burn patients. *Am Surg.* 2000;66(4):367-71.
- 26] Himmelsbach CK. Studies of certain addiction characteristics of: (a) dihydromorphine (“paramorphan”), (b) dihydroesoxymorphine-D (“desmorphine”), (c) dihydrodesoxycodine-D (“descodine”) and (d) methylhydromorphinone (“metophon”). *J Pharmacol Exp Ther.* 1939;67:239-49.
- 27] Jasinski DR. Assessment of the abuse potentiality of morphine-like drugs. In: Martin WR, dir. *Drug Addiction*. Berlin: Springer; 1977. p. 197–258.
- 28] Woods JC, Mion LC, Connor JT, Viray F, Jahan L, Huber C, et al. Severe agitation among ventilated medical intensive care unit patients: frequency, characteristics and outcomes. *Intensive Care Med.* 2004;30(6):1066-72.
- 29] Sharshar T. ICU-acquired neuromyopathy, delirium and sedation in intensive care unit. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2008;27(7-8):617-22.
- 30] Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med.* 2001;27(8):1297-304.
- 31] 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(3):573-80.

- 32] Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE Jr, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*. 2004;291(14):1753-62.
- 33] Ramsay MAE, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J*. 1974;2(5920):656-9.
- 34] Nseir S, Hoel J, Grailles G, Soury-Lavergne A, Di Pompeo C, Mathieu D, et al. Remifentanil discontinuation and subsequent intensive care unit-acquired infection: a cohort study. *Crit Care*. 2009;13(2):R60.
- 35] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8(4):R204-212.
- 36] Le Gall J-R, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A, et al. The Logistic Organ Dysfunction System: A New Way to Assess Organ Dysfunction in the Intensive Care Unit. *JAMA*. 1996;276(10):802-10.
- 37] Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993;270(24):2957-63.
- 38] McCabe WR, Jackson GG. Gram negative bacteremia: etiology and ecology. *Arch Intern Med* 1962;110:847-55.
- 39] Bürkle H, Dunbar S, Van Aken H. Remifentanil: a novel, short-acting, mu-opioid. *Anesth Analg*. 1996;83(3):646-51.

- 40] Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. II. Model application. *Anesthesiology*. 1997;86(1):24-33.
- 41] Hoke JF, Shlugman D, Dershwitz M, Michałowski P, Malthouse-Dufore S, Connors PM, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in persons with renal failure compared with healthy volunteers. *Anesthesiology*. 1997;87(3):533-41.
- 42] Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE, Michałowski P, Connors PM, Muir KT, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology*. 1996;84(4):812-20.
- 43] Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology*. 1992;76(3):334-41.
- 44] Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P, Hermann DJ, Muir KT, Stanski DR, et al. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology*. 1993;79(5):881-92.
- 45] Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, Barr J, Muir KT, Shafer SL. Remifentanyl versus alfentanyl: comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology*. 1996;84(4):821-33.
- 46] Breen D, Karabinis A, Malbrain M, Morais R, Albrecht S, Jarnvig I-L, 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. *Crit Care*. 2005;9(3):R200-210.

- 47] Futier E, Chanques G, Cayot Constantin S, Vernis L, Barres A, Guerin R, et al. Influence of opioid choice on mechanical ventilation duration and ICU length of stay. *Minerva Anesthesiol.* 2012;78(1):46-53.
- 48] Muellejans B, Matthey T, Scholpp J, Schill M. Sedation in the intensive care unit with remifentanyl/propofol versus midazolam/fentanyl: a randomised, open-label, pharmacoeconomic trial. *Crit Care.* 2006;10(3):R91.
- 49] Spies C, Macguill M, Heymann A, Ganea C, Krahne D, Assman A, et al. A prospective, randomized, double-blind, multicenter study comparing remifentanyl with fentanyl in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2011;37(3):469-76.
- 50] Delvaux B, Ryckwaert Y, Van Boven M, De Kock M, Capdevila X. Remifentanyl in the intensive care unit: tolerance and acute withdrawal syndrome after prolonged sedation. *Anesthesiology.* 2005;102(6):1281-2.
- 51] 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 the critically ill adult. *Crit Care Med.* 2002;30(1):119-41.
- 52] 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(5):732-3.
- 53] Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology.* 2000;93(2):409-17.

- 54] Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambus PL, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development. *Anesthesiology*. 1997;86(1):10-23.
- 55] Egan TD, Huizinga B, Gupta SK, Jaarsma RL, Sperry RJ, Yee JB, et al. Remifentanyl pharmacokinetics in obese versus lean patients. *Anesthesiology*. 1998;89(3):562-73.
- 56] Casati A, Putzu M. Anesthesia in the obese patient: pharmacokinetic considerations. *J Clin Anesth*. 2005;17(2):134-45.
- 57] Albertin A, La Colla G, La Colla L, Bergonzi PC, Deni F, Moizo E. Effect site concentrations of remifentanyl maintaining cardiovascular homeostasis in response to surgical stimuli during bispectral index guided propofol anesthesia in seriously obese patients. *Minerva Anesthesiol*. 2006;72(11):915-24.
- 58] Dougherty PM, Pellis NR, Dafny N. The brain and the immune system: an intact immune system is essential for the manifestation of withdrawal in opiate addicted rats. *Neuroscience*. 1990;36(2):285-9.
- 59] Dougherty PM, Aronowski J, Drath D, Dafny N. Evidence of neuro-immunologic interactions: cyclosporine modifies opiate withdrawal by effects on the brain and immune components. *J. Neuroimmunol*. 1987;13(3):331-42.
- 60] Dafny N, Wagle VG, Drath DB. Cyclosporine alters opiate withdrawal in rodents. *Life Sci*. 1985;36(18):1721-6.
- 61] Montgomery SP, Dafny N. Cyclophosphamide and cortisol reduce the severity of morphine withdrawal. *Int. J. Immunopharmacol*. 1987;9(4):453-7.

- 62] Dougherty PM, Dafny N. Irradiation exposure modulates central opioid functions. *Exp. Neurol.* 1987;98(2):301-16.
- 63] Breen D, Wilmer A, Bodenham A, Bach V, Bonde J, Kessler P, et al. Offset of pharmacodynamic effects and safety of remifentanyl in intensive care unit patients with various degrees of renal impairment. *Crit Care.* 2004;8(1):R21-30.
- 64] Al-Qadheeb NS, Roberts RJ, Griffin R, Garpestad E, Ruthazer R, Devlin JW. Impact of enteral methadone on the ability to wean off continuously infused opioids in critically ill, mechanically ventilated adults: a case-control study. *Ann Pharmacother.* 2012;46(9):1160-6.
- 65] Honey BL, Benefield RJ, Miller JL, Johnson PN. Alpha2-receptor agonists for treatment and prevention of iatrogenic opioid abstinence syndrome in critically ill patients. *Ann Pharmacother.* 2009;43(9):1506-11.

Annexe 1 : Score de Ramsay

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

Annexe 2 : Protocole de sédation par ULTIVA® - HYPNOVEL®

Etape 1

Prescription de la profondeur de la sédation nécessaire par le médecin, suivant le score de RAMSAY :

- Sédation légère (anxiolyse) = Ramsay 2-3
- ex) décompensation respiratoire aiguë
- Sédation profonde = Ramsay 4-5
- ex) SDRA, état de mal asthmatique, décompensation respiratoire aiguë avec difficulté à ventiler, hypertension intracrânienne, nécessité de curarisation

Etape 2

Mise en route du protocole de sédation par les infirmières pour atteindre l'objectif de sédation prescrit

Etape 3

Surveillance de la profondeur de sédation / 3 heures

POSOLOGIES DE SEDATION A ADAPTER POUR LE SCORE DE RAMSAY

ULTIVA®

- 10 mg dans 50 mL
- Pas de bolus
- Voie dédiée, purgée jusqu'au patient (attention pas de bolus)
- Adaptation des doses par palier de 1 mL/h toutes les 5 minutes

| POIDS DU PATIENT (kg) | < 50 | 50-100 | > 100 |
|--------------------------|------|--------|-------|
| VITESSE DE DEPART (mL/h) | 1 | 1 | 2 |
| VITESSE MAXIMALE (mL/h) | 8 | 12 | 16 |

Si l'objectif de sédation n'est pas atteint avec des doses d'ULTIVA® maximales : ajout de l'HYPNOVEL®

HYPNOVEL®

- 25 mg dans 50 mL
- Même voie que l'ULTIVA®, purgée jusqu'au patient (attention pas de bolus)
- Adaptation des doses par palier de 2 mL/h toutes les 10 minutes

| POIDS DU PATIENT (kg) | < 50 | 50-100 | > 100 |
|--------------------------|------|--------|-------|
| VITESSE DE DEPART (mL/h) | 2 | 4 | 6 |
| VITESSE MAXIMALE (mL/h) | 10 | 16 | 20 |

Si l'objectif est atteint durant 1 heure sans modification des posologies, réévaluation par tour infirmier (/3h).

Si nouvel échec d'objectif de Ramsay, retour à une évaluation par 5 minutes.

Pour chaque soin douloureux (aspiration, pansements...) : augmenter la vitesse de la SAP d'ULTIVA® de 2 vitesses, 5 minutes avant les soins et retourner à la vitesse suffisante avant les soins dès la fin de ceux-ci.

Si les doses maximales d'ULTIVA® et d'HYPNOVEL® sont atteintes sans que l'objectif de sédation soit atteint = appel du médecin.

Annexe 3 : IGS II

(calculé au terme des 24 premières heures d'hospitalisation)

| Variable | 26 | 13 | 12 | 11 | 9 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 12 | 15 | 16 | 17 | 18 |
|--------------------------|----|-----|------|------|---------|------|------|-------|---------|-------|-------|------------------|------|------|-------|---------|-----------|-------|-------------------|--------------------|--------------------|-------|-------|-------|------|-----|
| Age | | | | | | | | | | | | <40 | | | | | | 40-59 | | | | 60-69 | 70-74 | 75-79 | | >80 |
| Fréquence cardiaque | | | | <40 | | | | | | | 40-69 | 70-119 | | | | 120-159 | | >160 | | | | | | | | |
| P. artérielle systolique | | <70 | | | | | | 70-99 | | | | 100-199 | | ≥200 | | | | | | | | | | | | |
| Température | | | | | | | | | | | | <39 | | | ≥39 | | | | | | | | | | | |
| PaO2/FiO2 (si VA) | | | | <100 | 100-199 | ≥200 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Débit urinaire | | | | <0,5 | | | | | 0,5-0,9 | | | ≥1,0 | | | | | | | | | | | | | | |
| Urée sanguine | | | | | | | | | | | | <10,0 | | | | | 10,0-29,9 | | | | | ≥30,0 | | | | |
| Leucocytose | | | <1,0 | | | | | | | | | 1,0-19,9 | | | ≥20,0 | | | | | | | | | | | |
| Kaliémie | | | | | | | | | | <3,0 | | 3,0-4,9 | | | ≥5,0 | | | | | | | | | | | |
| Natrémie | | | | | | | | <125 | | | | 125-144 | ≥145 | | | | | | | | | | | | | |
| HCO3 sérique | | | | | | <15 | | | | 15-19 | | ≥20 | | | | | | | | | | | | | | |
| Bilirubine | | | | | | | | | | | | <68 | | | | 68-102 | | | >102 | | | | | | | |
| Glasgow Coma score | <6 | 6-8 | | | | | 9-10 | 11-13 | | | | 14-15 | | | | | | | | | | | | | | |
| Affection chronique | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Cancer + Métastase | Hémopathie maligne | | | | SIDA | |
| Type d'admission | | | | | | | | | | | | Chirurgie réglée | | | | | Médecine | | Chirurgie urgente | | | | | | | |
| Totaux des colonnes | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Unités utilisées :

- Pression artérielle en mmHg
- Température en degré
- Débit urinaire en litre/jour
- Urée sanguine en mmol/l
- Leucocytose /mm3
- Natrémie, kaliémie, HCO3 sérique en mmol/l
- Bilirubine en mg/l

Adapté de Le Gall et al [37]

Annexe 4 : Score LOD (*Logistic Organ Dysfunction*)

| POINTS | 5 | 3 | 1 | 0 | 1 | 3 | 5 |
|----------------------------------|----------|----------|----------|----------------|--------------------|---------------------|---------------|
| Neurologique | | | | | | | |
| Glasgow | 3-5 | 6-8 | 9-13 | 14-15 | - | - | - |
| Cardio-vasculaire | | | | | | | |
| FC (batt/mn) | <30 | - | - | 30-139 | ≥140 | - | - |
| PAS (mmHg) | <40 | 40-69 | 70-89 | 90-239 | 240-269 | ≥270 | - |
| Rénal | | | | | | | |
| Urée (mmol/L) (g/L) | - | - | - | < 6 < 0,36 | 6-9,9 0,36-0,59 | 10-19,9 0,6-1,19 | ≥ 20 ≥ 1,2 |
| Créatinine (µmol/L) (mg/L) | - | - | - | < 106 < 12 | 106-140 12-15 | ≥ 141 ≥ 16 | - |
| Débit urinaire (L/jr) | < 0,5 | 0,5-0,74 | - | 0,75-9,99 | - | ≥ 10 | - |
| Respiratoire | | | | | | | |
| PaO2/FiO2 | - | <150 | ≥150 | Pas de VM | - | - | - |
| Hématologique | | | | | | | |
| Leucocytes (x10 ⁹ /L) | - | <1,0 | 1,0-2,4 | 2,5-49,9 | ≥ 50,0 | - | - |
| Plaquettes (x10 ⁹ /L) | - | - | < 50 | ≥ 50 | - | - | - |
| Hépatique | | | | | | | |
| Bilirubine (µmol/L) (mg/L) | - | - | - | < 34,2 <2,0 | ≥ 34,2 ≥2,0 | - | - |
| TP (%) | - | - | < 25% | ≥ 25 % | - | - | - |

Adapté de Le Gall et al [36]

Annexe 5 : Score Mc Cabe

Le pronostic doit avoir été défini dans les trois mois précédant l'entrée dans le service de réanimation.

- **Maladie non mortelle** = 1

- **Maladie mortelle à 5 ans** = 2

Insuffisant cardiaque stade III NYHA, insuffisant respiratoire sous O₂ à domicile, cancer non métastasé, hypertension portale.

- **Maladie mortelle à 1 an** = 3

Insuffisant cardiaque stade IV NYHA, insuffisant respiratoire déjà ventilé, cancer métastasé, décompensation hémorragique de cirrhose.

Annexe 6 : Score RIFLE

| Score | Classe | Critère de DFG | Critère de DU |
|-------|--------------------------|---|--|
| 0 | Fonction rénale normale | | |
| 1 | Risk | Créatininémie x 1,5 ou ↓ DFG > 25% | < 0,5 mL/kg/h x 6h |
| 2 | Injury | Créatininémie x 2 ou ↓ DFG > 50% | < 0,5 mL/kg/h x 12h |
| 3 | Failure | Créatininémie x 3 ou ↓ DFG > 75% ou Créatininémie ≥ 4 mg/dL (si ↑ brutale ≥ 0,5 mg/dL) | < 0,3 mL/kg/h x 24h ou anurie x 12h |
| 4 | Loss | Perte complète de la fonction rénale > 4 semaines | |
| 5 | End stage kidney disease | Insuffisance rénale chronique terminale > 3 mois | |

Un seul critère suffit, le critère menant à la classification la plus sévère étant pris en considération.

DFG = Débit de filtration glomérulaire

DU = Débit urinaire

Auteur : ROUZE Anahita

Date de Soutenance : 16 novembre 2012

Titre de la thèse : Syndrome de sevrage au rémifentanil en réanimation :
incidence et facteurs de risque

Thèse, Médecine, Lille, 2012

Cadre de classement : DES Anesthésie-Réanimation

Mots-clés : Syndrome de sevrage, morphiniques, rémifentanil, sédation, réanimation

Résumé :

Contexte : Le syndrome de sevrage aux morphiniques est fréquent en réanimation. Pourtant, une seule étude observationnelle, portant sur un petit effectif, s'y est intéressée. L'objectif de notre étude était de déterminer l'incidence, les facteurs associés, et l'impact sur le devenir des patients du syndrome de sevrage au rémifentanil en réanimation.

Patients et méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective observationnelle sur des données collectées prospectivement pendant un an dans un service de réanimation polyvalente de 30 lits. Tous les patients sédatisés pour une durée supérieure à 24 heures étaient éligibles. Les patients décédés avant l'arrêt de la sédation et ceux chez qui la sédation était reprise dans les 24 heures suivant son arrêt étaient exclus. Le niveau de sédation était prescrit par le médecin. La sédation était réalisée par rémifentanil \pm midazolam, dont les doses étaient ajustées par l'infirmière selon un protocole écrit utilisant le score de Ramsay. Le syndrome de sevrage était défini, lors du premier arrêt de rémifentanil de plus de 24 heures, par la présence d'au moins 5 des critères suivants : fièvre ($>38^{\circ}\text{C}$), tachycardie (>100 bpm), hypertension (PAM >100 mmHg), sueurs, mydriase, diarrhée, vomissements et agitation. Les facteurs de risque de syndrome de sevrage au rémifentanil étaient déterminés par analyse univariée (test du Khi-deux ou test exact de Fisher pour les variables qualitatives, test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives) suivie d'une analyse multivariée (les variables ayant un $p < 0,1$ étaient incluses dans le modèle de régression logistique).

Résultats : 274 patients ont été inclus. L'incidence du syndrome de sevrage était de 19,7%. L'analyse multivariée a identifié les facteurs suivants : la dose de rémifentanil en mg/kg/jour (OR [IC à 95%] = 2,71 [1,20-6,14], $p=0,016$), le poids (1,02 [1,01-1,04], $p=0,001$), l'âge (0,97 [0,95-0,99], $p=0,013$) et l'immunodépression (0,29 [0,09-0,92], $p=0,035$). Notre étude n'a pas mis en évidence d'impact du syndrome de sevrage au rémifentanil sur la mortalité, les durées totales de sédation, de ventilation mécanique et de séjour en réanimation.

Conclusion : Le syndrome de sevrage au rémifentanil est fréquent en réanimation. Alors que la dose moyenne journalière de rémifentanil et le poids sont indépendamment associés à un risque élevé de syndrome de sevrage, l'âge et l'immunodépression sont indépendamment associés à une diminution du risque de syndrome de sevrage. L'impact du syndrome de sevrage au rémifentanil sur le devenir des patients hospitalisés en réanimation reste à préciser.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur DUROCHER

Assesseurs : Mademoiselle le Professeur SAULNIER

Monsieur le Professeur LEBUFFE

Monsieur le Docteur NSEIR