

## Liste des Abréviations

AI	Aide Inspiratoire
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANOVA	Analyse de Variance
AVP	Accident de la Voie Publique
CAM ICU	Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit
EME	État de Mort Encéphalique
HTIC	Hypertension Intracrânienne
IGS II	Indice de Gravité Simplifié
ISS	Injury Severity Score
RASS	Richmond Agitation-Sedation Scale
SFAR	Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
SRLF	Société de Réanimation de Langue Française
USI	Unité de Soins Intensifs
VNI	Ventilation Non Invasive

# Plan

<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>2</b>
<b>MÉTHODES</b> .....	<b>5</b>
1.1. Protocoles de sevrage Midazolam (MID) et Dexmédétomidine (DEX) .....	5
1.2. Données et critères de jugement .....	6
1.3. Analyse statistique.....	7
<b>RÉSULTATS</b> .....	<b>8</b>
<b>1. Population et devenir</b> .....	<b>8</b>
1.1. <u>Caractéristiques de la population</u> .....	9
1.2. <u>Délais d'arrêt et de reprise de la sédation</u> .....	10
1.3. <u>Durée de sevrage de ventilation mécanique</u> .....	11
1.4. <u>Mortalité et Devenir des patients</u> .....	12
1.5. <u>Pneumopathies acquises sous ventilation mécanique</u> .....	12
1.6. <u>Incidence agitation et Delirium</u> .....	13
<b>2. Tolérance des différents protocoles</b> .....	<b>13</b>
2.1. <u>Retentissement Hémodynamique</u> .....	13
2.2. <u>Pression intracrânienne après reprise des sédations</u> .....	15
2.3. <u>Utilisation d'adjuvants et doses des sédatifs utilisés</u> .....	15
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>16</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>18</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>19</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>23</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>24</b>

**Table des matières .....25**

**Annexes ..... I**

# RÉSUMÉ

Introduction : La sédation pharmacologique est nécessaire à la phase aiguë d'un séjour en réanimation pour une atteinte cérébrale grave. Cependant, son sevrage s'avère souvent délicat avec des phases d'agitations, attribuable à un syndrome de sevrage aux benzodiazépines, et qui conduisent à reprendre la sédation, prolongeant les durées de ventilation et de séjour. La dexmédétomidine (DEX) est un hypnotique et un analgésique connu pour réduire l'incidence du délirium et la durée de ventilation en réanimation mais qui reste non évaluée chez le patient cérébrolésé. L'objectif de notre étude pilote est d'évaluer l'intérêt de la DEX chez les patients cérébrolésés de réanimation présentant une agitation à la levée de la sédation.

Matériels et Méthodes : Etude pilote, prospective, observationnelle. Dans le cadre de notre protocole de service, si lors de l'arrêt de la sédation, un patient présentait une agitation (score de RASS $\geq$ +2), le patient hospitalisé dans la première unité du service recevait de la DEX, s'il était hospitalisé dans la seconde unité, le midazolam (MID) était repris. Le critère de jugement principal était la durée de sevrage de ventilation à partir de la reprise des sédations. Un des critères de jugement secondaire était le nombre d'épisodes d'agitation au décours de la reprise de sédation.

Résultats : De mai 2015 à janvier 2017, sur 223 patients cérébrolésés intubés, ventilés et sédatisés admis en Réanimation chirurgicale A du CHU d'Angers, 32 patients ont présenté un épisode d'agitation, 7 patients ont été inclus dans le groupe DEX et 8 dans le groupe MID. La durée médiane de sevrage ventilatoire dans le groupe DEX était de 174,5[127,5-252]h vs 119,25[64,13-201,25]h dans le groupe MID ( $p=0,27$ ). Le nombre d'épisodes d'agitation depuis l'arrêt des sédations n'était pas significativement différent ( $p=0,73$ ).

Conclusion : Dans cette étude pilote, de faible puissance, la dexmédétomidine n'a pas permis de réduire la durée de sevrage ventilation mécanique ni de réduire l'incidence des épisodes d'agitation comparativement au midazolam.

## INTRODUCTION

Pour le patient admis en réanimation, la sédation et l'analgésie permettent de lutter contre la douleur et l'inconfort lié à la ventilation mécanique, d'améliorer l'oxygénation tissulaire en diminuant la consommation tissulaire en oxygène. Chez le patient cérébrolésé, il s'agit de lutter contre des facteurs pouvant dégrader la perfusion cérébrale déjà compromise par la lésion primaire (hypertension intracrânienne, convulsions...). Cet objectif nécessite une sédation et une analgésie profonde; en ce sens, l'emploi de morphiniques en association avec du midazolam et/ou du propofol est nécessaire, souvent pour des durées prolongées<sup>1,2</sup>

Après la phase aigüe d'agression cérébrale et d'HTIC, l'arrêt de cette sédation-analgésie à visée thérapeutique<sup>3</sup> doit être envisagé. Il s'agit d'une étape indispensable à l'évaluation du statut neurologique du patient. De plus, la réduction de la durée de sédation, notamment par l'arrêt quotidien de celle-ci est associée à une diminution des durées de ventilation et même de la mortalité chez les patients de réanimation.<sup>4</sup> Cependant, l'arrêt de la neuro-sédation est à l'origine de réponses physiologiques importantes. Chez des traumatisés crâniens graves, il a été montré que pendant les 12 premières heures, les patients avaient une augmentation significative de leur consommation d'oxygène, de leur dépense énergétique et de leur pression artérielle.<sup>4,5</sup> En outre, le patient cérébrolésé, comme tout patient de réanimation, est à risque de développer un état d'agitation qui peut correspondre à un véritable syndrome de sevrage aux benzodiazépines et/ou aux morphiniques. La probabilité de développer un état confusionnel ou une agitation est proportionnelle à la dose reçue de benzodiazépines dans les premières 24h, suggérant que les patients cérébrolésés lourdement sédatisés par benzodiazépines sont particulièrement à risque.<sup>7</sup> Selon les études, l'incidence du delirium agité chez les patients de réanimation varie de 16 à 52%.<sup>8,9,10</sup> La survenue d'une agitation est associée à une performance cognitive inférieure sur le long terme et à une mortalité supérieure à 6 mois chez des patients non neurolésés.<sup>11,12</sup> L'agitation amène à reprendre la sédation conduisant à une prolongation de la durée de ventilation, de durée séjour en réanimation exposant le patient à la survenue d'infections nosocomiales. S'agissant de patients cérébrolésés, cette interférence peut

conduire également à négliger l'existence ou l'aggravation de lésions cérébrales à l'origine d'une morbidité intrinsèque. Ainsi la prévention et le traitement du syndrome de sevrage sont essentiels dans cette population vulnérable. Il n'y a à ce jour aucun consensus sur la gestion de l'arrêt de la sédation et son échec chez le patient cérébrolésé.

La conférence de consensus SFAR-SRLF de 2008 recommande l'utilisation des alphas agonistes et des neuroleptiques dans le cadre d'un syndrome de sevrage.<sup>13</sup> Les guidelines américaines de 2013 proposent la dexmédétomidine ou le propofol, et non plus une benzodiazépine, comme agent de première intention lorsqu'une sédation légère coopérative est jugée nécessaire.<sup>3</sup>

La dexmédétomidine est un agoniste sélectif du récepteur alpha 2 qui se distingue de tous les autres agents, y compris la clonidine, par des données suggérant son impact favorable en termes de devenir du patient, son efficacité en tant qu'agent de sédation en réanimation, notamment dans le contexte périopératoire.<sup>14</sup> Elle a obtenu l'AMM européenne depuis septembre 2011 pour la sédation en Unité de Soins Intensifs (USI) chez l'adulte nécessitant un état de sédation permettant une réponse à un stimulus verbal, correspondant à un score de 0 à 2 sur l'échelle de vigilance-agitation de Richmond (RASS). Elle possède une sélectivité supérieure pour les récepteurs alpha2 adrénergiques comparativement à la clonidine, une durée d'action plus brève, une demi-vie de distribution ( $t_{1/2\alpha}$ ) de 6 minutes, une demi-vie d'élimination terminale ( $t_{1/2\beta}$ ) entre 1,9h et 2,5h, un métabolisme hépatique, il n'y a pas d'accumulation pour un traitement allant jusqu'à 14 jours.

Il s'agit d'une sédation dose dépendante qui possède des propriétés hypnotique et analgésique, sans effet déprimeur respiratoire pouvant permettre de réduire la durée de ventilation mécanique en USI,<sup>15,16,17</sup> et également dans le contexte post opératoire de neurochirurgie.<sup>18</sup> Un autre avantage majeur potentiel est de pouvoir obtenir les conditions d'un test de réveil sous perfusion continue sans interrompre son administration, contrairement aux autres agents de sédation.<sup>19</sup> Par ailleurs, la dexmédétomidine réduit l'incidence du delirium chez les patients en réanimation, patients cérébrolésés exclus.<sup>20-23</sup>

Ces effets en font une sédation potentielle intéressante pour des patients neurolésés agités en réanimation. Cependant à ce jour, malgré des effets neuroprotecteurs expérimentaux,<sup>2425</sup> vis-à-vis de l'agression dans des modèles d'excitotoxicité cérébrale,<sup>262728</sup> il n'existe pas de données cliniques suffisantes<sup>29</sup> permettant d'établir la sécurité d'utilisation et encore moins le bénéfice de la dexmédétomidine chez le patient cérébrolésé aigu, notamment le traumatisé crânien grave avec hypertension intracrânienne (HTIC), du fait d'une réduction du flux sanguin cérébral.<sup>30</sup> Or, il s'agit dans cette étude de l'utiliser dans une phase de sevrage des sédations chez les patients cérébrolésés en dehors de la phase aiguë, indication jusqu'ici non évaluée.

L'objectif de notre étude pilote prospective observationnelle est d'évaluer l'intérêt et la sécurité de la dexmédétomidine dans le cadre d'un protocole de service de sevrage de la neuro-sédation chez les patients cérébrolésés de réanimation présentant une agitation à la levée de la sédation et d'évaluer son impact sur la durée de sevrage de ventilation mécanique.

# MÉTHODES

Il s'agit d'une étude pilote, de faisabilité, prospective observationnelle monocentrique concernant les patients cérébrolésés hospitalisés en réanimation chirurgicale A du CHU d'Angers de mai 2015 à fin 2016. Les patients éligibles étaient les patients cérébrolésés d'origine médicale ou traumatique intubés, sédatisés et ventilés pour lesquels le recueil de données était effectué dans le cadre de la cohorte prospective ATLANREA (cohorte prospective enregistrée sur le site [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02426255) : NCT02426255). Le recueil de non-opposition à la collecte de données était obtenu par les patients ou un proche.

## 1.1. Protocoles de sevrage Midazolam (MID) et Dexmédétomidine (DEX)

Au cours de cette période, si après décision de levée de sédation à visée thérapeutique, le patient présentait une agitation définie par un score de RASS  $\geq +2$  avec décision médicale de reprendre la sédation-analgésie, le patient était inclus dans l'étude. Les critères d'exclusion étaient : une HTIC définie par une PIC  $> 20$  mmHg pendant plus de 60 min malgré les traitements entrepris, une FC  $< 50$ /min avant reprise des sédations, une instabilité hémodynamique (PAS  $< 90$  mmHg ou Nad  $> 0,5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), un âge  $< 18$  ans.

Selon notre protocole de service, si le patient était hospitalisé dans la première unité du service (unité A) (chambres 1 à 6), la dexmédétomidine (DEX) était introduite à dose de  $0.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  avec adjonction d'un autre hypnotique ou neuroleptique si jugé nécessaire par le médecin en charge. Si le patient était hospitalisé dans la seconde unité (B) (chambres 7 à 12), le patient bénéficiait de la reprise de midazolam (MID). Tous les patients bénéficiaient d'une analgésie selon notre protocole de service basé sur le score BPS par rémifentanil et autres analgésiques quel que soit l'hypnotique utilisé (protocoles en annexe).



La dexmédétomidine était préparée et administrée en respectant les recommandations d'utilisation. Il n'y avait pas de bolus ni de dose de charge administrés, la posologie maximale de dexmédétomidine utilisée était de 1,4 µg/kg/h, dose à laquelle un effet seuil est rapporté.<sup>31</sup> L'ajustement de la posologie était laissé à l'appréciation de l'infirmière selon des objectifs de score de sédation de RASS ( $-2 \leq \text{RASS} < 1$ ) tout en suivant le protocole de service (protocole A et préparation Dexdor® en annexe). Il en était de même pour le midazolam.

## 1.2. Données et critères de jugement

T0 était l'heure d'arrêt des sédations initiales et T1 l'heure de réintroduction de la sédation (midazolam ou dexmédétomidine) (figure 1). La pression artérielle, la fréquence cardiaque, le mode ventilatoire, le score RASS, la pression intracrânienne si un capteur était présent, les doses journalières de sédatifs, l'utilisation d'adjuvants type neuroleptiques ou benzodiazépines étaient colligés toutes les 3 heures (= à chaque tour de l'infirmière) et jusqu'à l'extubation dans le cahier de recueil ATLANREA cérébroléso de chaque patient inclus. La présence d'un delirium était dépisté par le score de CAM ICU dans les 48h suivant l'extubation et le jour de la sortie du service par un interne ou senior du service (cf. annexes). Le devenir du patient à J90 ainsi que le niveau de handicap évalué par le Glasgow outcome score (GOS) a été recueilli depuis le dossier médical informatisé des patients.

Le critère de jugement principal était le nombre d'heures de ventilation mécanique à partir de la reprise des sédations T1, autrement dit la durée de sevrage de ventilation. Les critères de jugement secondaires étaient le nombre d'épisodes d'agitation au décours de la reprise de sédation-analgésie définis par un score RASS  $\geq +2$ , la présence d'un syndrome confusionnel suivant l'extubation, et au moment de la sortie de réanimation évalué par le score de CAM ICU, l'utilisation d'adjuvants type neuroleptiques ou benzodiazépines, le nombre de pneumopathies acquises sous ventilation mécanique depuis T0.

### 1.3. Analyse statistique

S'agissant d'une étude pilote de faisabilité avec aucune donnée dans cette population spécifique, le calcul d'effectif n'est pas possible, mais un échantillon de 10 patients par groupe semble suffisant.

Sur le plan statistique, les données continues sont rapportées en moyenne et écart-type ou en médiane [Q1-Q3], selon leur distribution, puis comparées en utilisant les tests non paramétriques d'ANOVA Kruskal-Wallis et de Wilcoxon. Les données qualitatives sont exprimées en n(%) et comparées par test exact de Fisher. Le seuil de significativité est fixé à 0,05 et tous les tests sont bilatéraux. Le diagramme de sélection des participants à l'étude a été réalisé ainsi qu'une analyse descriptive des caractéristiques des participants.

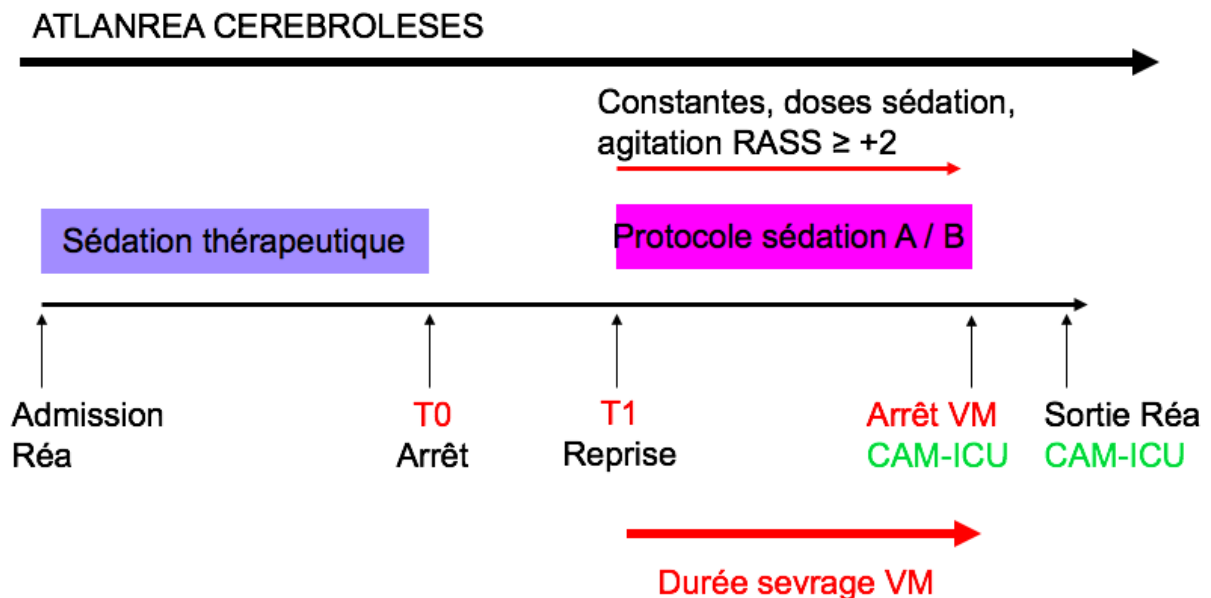


Figure 1 : Design de l'étude

# RÉSULTATS

## 1. Population et devenir

De mai 2015 à janvier 2017, 270 patients cérébrlésés ont été admis en Réanimation chirurgicale A du CHU d'Angers. 223 étaient intubés, ventilés et sédatisés à leur admission. 32 (14,3%) patients ont présenté un épisode d'agitation, défini par un score de RASS  $\geq 2$ , à la levée des sédations (cf Flow chart, figure 2). Côté A Dexmédétomidine, 7 patients ont été inclus. Côté B Midazolam, 8 patients ont été inclus.

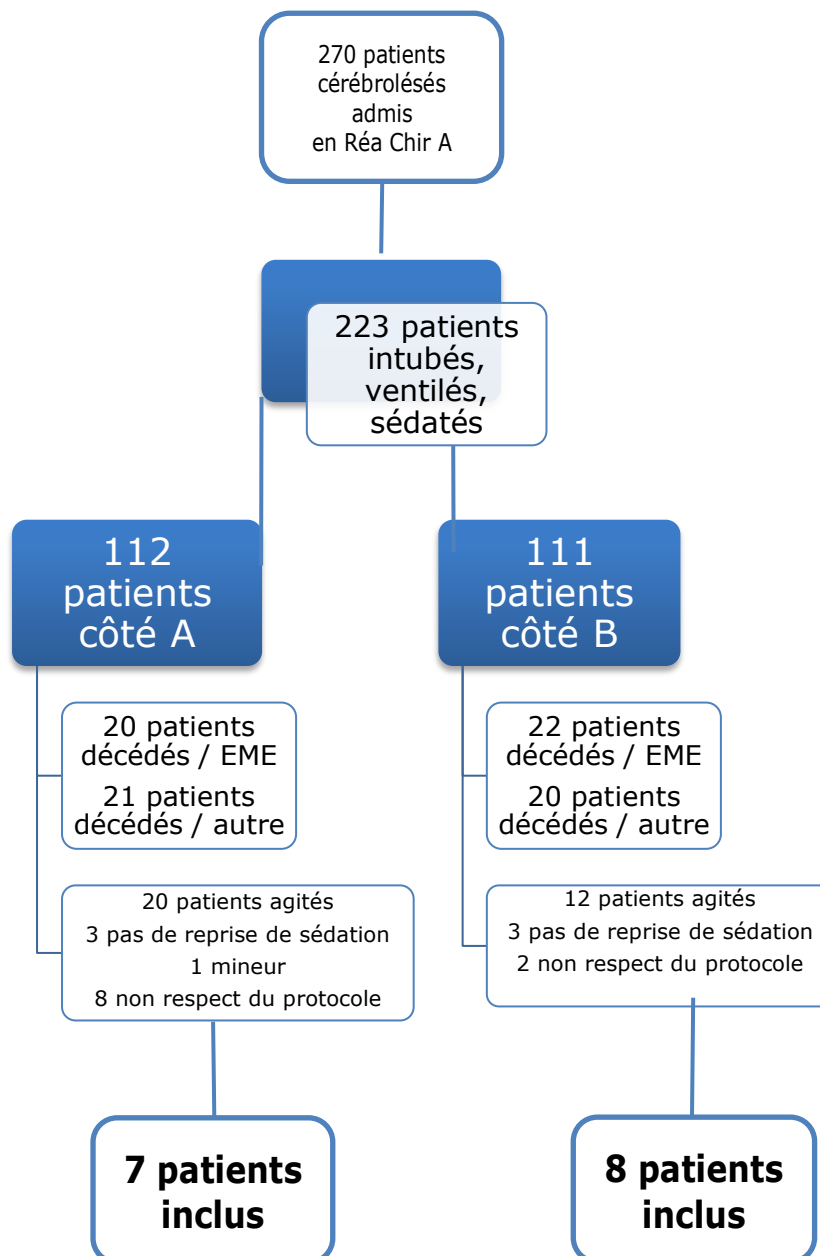


Figure 2 : Flow Chart

## 1.1. Caractéristiques de la population

Tous les patients du groupe DEX étaient traumatisés crâniens, 5 dans le cadre d'un polytraumatisme suivant un accident de la voie publique et 2 de façon isolée. Dans le groupe MID, un patient présentait un hématome intra-parenchymateux sur rupture de malformation artérioveineuse et un autre présentait un hématome sous dural aigu sur chronique non traumatique. Tous les autres étaient traumatisés crâniens dans les suites d'un AVP compliqué de polytraumatisme. Dans chacun des groupes, les patients étaient de sévérité comparable évaluée par les scores ISS pour la traumatologie et IGSII. Le score de Glasgow évalué à la prise en charge préhospitalière sans sédation n'était pas significativement différent. Tous les patients présentaient un coma avec indication d'intubation à la prise en charge. Il n'y avait pas non plus de différence significative concernant une intoxication alcoolique aiguë entre les 2 groupes.

Pour les patients qui ont bénéficié de la mise en place d'un capteur de pression intracrânienne, la pression intracrânienne à la pose n'était pas significativement différente dans les 2 groupes. 3 patients dans chaque groupe ont présenté des épisodes d'HTIC > 20 mmHg plus de 10 min avec nécessité d'osmothérapie pour 2 d'entre eux dans chaque groupe. Un patient dans le groupe MID a dû subir une craniectomie pour HTIC réfractaire. Un patient dans chaque groupe a nécessité l'introduction d'une sédation thérapeutique par Thiopental pour HTIC réfractaire.

Il n'y avait pas de différence statistique significative concernant les consommations chroniques tabagique, alcoolique et en cannabis dans les 2 groupes. Cependant dans le groupe MID, 4 et 3 patients consommaient respectivement de façon chronique alcool et cannabis, il n'y en avait aucun dans le groupe DEX, mais cela reste non significatif sur le plan statistique. En revanche, les patients du groupe DEX étaient significativement plus lourds (Tableau I).

	MIDAZOLAM (n=8)	DEXMEDETOMIDINE (n=7)	<i>p</i>
Homme (%)	7(88%)	7(100%)	1
Age	21[18,25-41,5]	32[26-51]	0,16
Poids	62,38±10,97	82,57±10,60	0,008
Traumatique (%)	6(75%)	7(100%)	0,47
ISS	35,29±12,02	32,14±10,32	0,40
IGS2	50,13±16,88	44,29±6,85	0,45
GCS	7,5[4,25-10,75]	7[6-12]	0,86
Ethylisme chronique (%)	4(50%)	0	0,08
Alcoolisation aigue (%)	3(37,5%)	4(57%)	0,6
Tabagisme (%)	4(50%)	2(29%)	0,6
Cannabis (%)	3(37,5%)	0	0,2
PIC pose	7,5[3,5-8,75]	7[3,5-36]	0,83
HTIC avant T0 (%)	3(37,5%)	3(43%)	1
DVE	0	0	1
Craniectomie (%)	1(12,5%)	0	1
Osmothérapie (%)	2(25%)	2(29%)	1
Thiopental (%)	1(12,5%)	1(14%)	1

**Tableau I** : Caractéristiques patients

Données exprimées en moy±ET, médianes[Q1-Q3] ou n(%).

ISS, Injury Severity score ; IGSII, Indice de Gravité Simplifié ; GCS, Glasgow coma scale ; PIC, pression intracrânienne ; HTIC, hypertension intracrânienne (ie PIC>20 mmHg pendant plus de 10 minutes) ; DVE, dérivation ventriculaire externe.

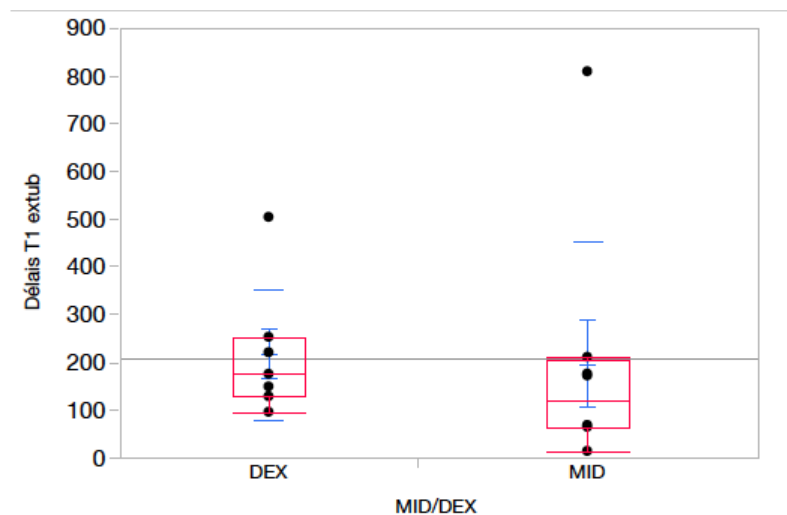
## 1.2. Délais d'arrêt et de reprise de la sédation

Concernant les délais d'arrêt et de nécessité de reprise des sédations, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes (cf Tableau II). En moyenne les délais d'arrêt des sédations étaient de l'ordre de 4 à 5 jours, mais les répartitions trop hétérogènes ne nous permettaient pas d'utiliser ces moyennes car un patient n'a été sédaté que quelques heures alors qu'un autre en HTIC réfractaire sous Penthotal l'a été plus de 15 jours dans le groupe DEX. Tous les autres patients de l'étude ont été sédatés plus de 24 h par midazolam lors de la phase initiale.

	MID (n=8)	DEX (n=7)	<i>p</i>
T0 (heures)	113,25[45,4-215,7]	33[25-165,5]	0,2
T1 (heures)	116,25[99,25-241,4]	73[42,5-219]	0,7

**Tableau II** : Délais d'arrêt et de reprise des sédations

### 1.3. Durée de sevrage de ventilation mécanique



**Figure 3** : Durée de sevrage ventilatoire, diagramme en boîte

La durée de ventilation mécanique de T1 jusqu'à l'extubation, soit la durée de sevrage, pendant laquelle les patients étaient le plus souvent ventilés en VS + Aide Inspiratoire (AI) n'était pas significativement différente entre les 2 groupes. La durée médiane dans le groupe DEX était de 174,5[127,5-252]h, en moyenne de 217±137h soit environ 7 à 9 jours. Dans le groupe MID, la durée de sevrage était en médiane de 119,25[64,1-201,25]h et en moyenne de 196,8±256h soit de 5 à 8 jours ( $p=0,27$ ) (cf Figure 3).

Il y a eu un cas d'autoextubation à J3 dans le groupe MID sans nécessité de réintubation. Aucun patient n'a bénéficié de VNI en post extubation. Un seul patient a été trachéotomisé et ce le premier jour pour difficultés d'intubation (cricothyroidotomie puis trachéotomie chirurgicale). La fin de la ventilation a été définie par la fin de ventilation avec AI pendant plus de 48h. Ce patient était dans le groupe DEX.

#### 1.4. Mortalité et Devenir des patients

Malgré la sévérité du pronostic initial à l'admission des patients, seulement un patient est décédé au cours de l'étude après décision de limitation des thérapeutiques actives. Ce patient dans le groupe MID présentait un état végétatif sans possibilité de récupération à J40.

La majorité des patients soit 71,4% dans le groupe DEX et 50% des patients du groupe MID présentaient un handicap modéré à J90, 1 patient du groupe DEX est resté dans un état végétatif. Un patient dans chaque groupe présentait un handicap sévère. 2 patients du groupe MID ont une récupération satisfaisante avec un handicap léger.

#### 1.5. Pneumopathies acquises sous ventilation mécanique

	MID (n=8)	DEX (n=7)	<i>p</i>
PAVM avant T0	0,4±0,5	0,3±0,5	0,6
PAVM après T0	0,6±0,5	0,6±0,7	0,6

**Tableau III** : Pneumopathies acquises sous ventilation mécanique avant et après T0

Il n'y avait pas de différence significative dans le nombre de pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) avant et après l'arrêt des sédations (cf Tableau III).

## **1.6. Incidence agitation et Delirium**

Le nombre d'épisodes d'agitation depuis l'arrêt des sédations n'était pas significativement différent ( $p=0,73$ ) selon que la sédation soit reprise par midazolam ou dexmédétomidine. La sédation était reprise dans chaque groupe dès le premier épisode d'agitation défini par un score de RASS  $\geq +2$ . En médiane pour chaque patient, ils étaient au nombre de 6[1,25-15] dans le groupe MID et de 5[2-31] dans le groupe DEX.

La prévalence du delirium dépisté par le score CAM ICU  $\geq 1$  à l'extubation et la sortie d'hospitalisation n'était pas significativement différente entre les 2 groupes. Le score de CAM ICU était positif pour tous les patients dans les 48h suivant l'extubation, quelle que soit la sédation reprise utilisée. À la sortie d'hospitalisation, 50% des patients du groupe MID et 71,4% ( $p=0,45$ ) du groupe DEX présentaient un délirium hypoactif dépisté par ce score, ils étaient calmes mais confus.

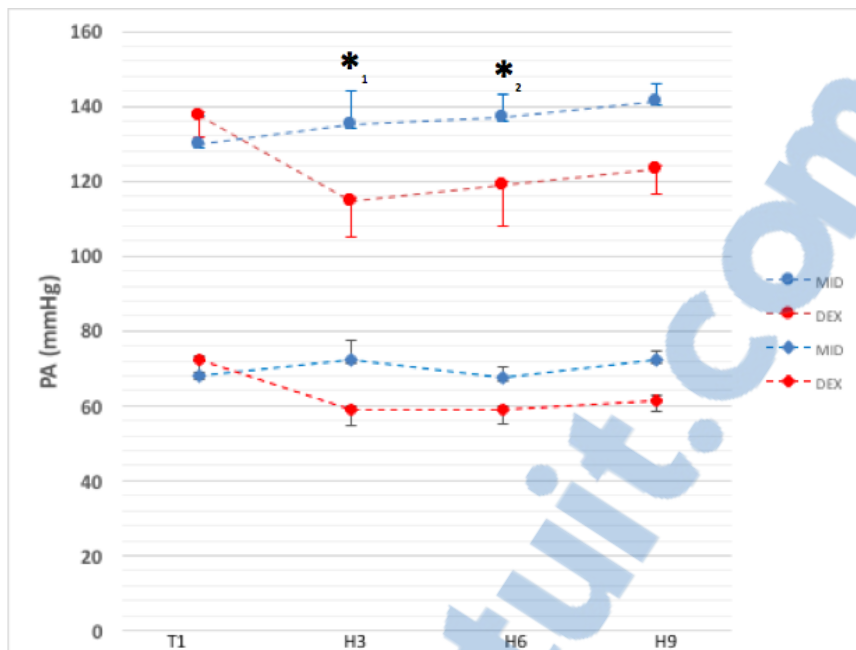
## **2. Tolérance des différents protocoles**

### **2.1. Retentissement Hémodynamique**

Sur le plan hémodynamique, la pression artérielle tendait à être plus basse dans le groupe DEX, mais cette baisse n'était pas significative sur le plan statistique (cf figure 4). Il n'y a pas eu non plus de différence concernant l'utilisation de noradrénaline, tous les patients étaient sevrés à H3 de la reprise des sédations.

En revanche, la fréquence cardiaque était significativement plus basse à partir de la 3<sup>ème</sup> heure de perfusion de dexmédétomidine. La différence est d'autant plus marquée à H9 (cf figure 5). L'arrêt de la dexmédétomidine a même été nécessaire chez un patient qui a présenté une bradycardie à 22/min après H9.

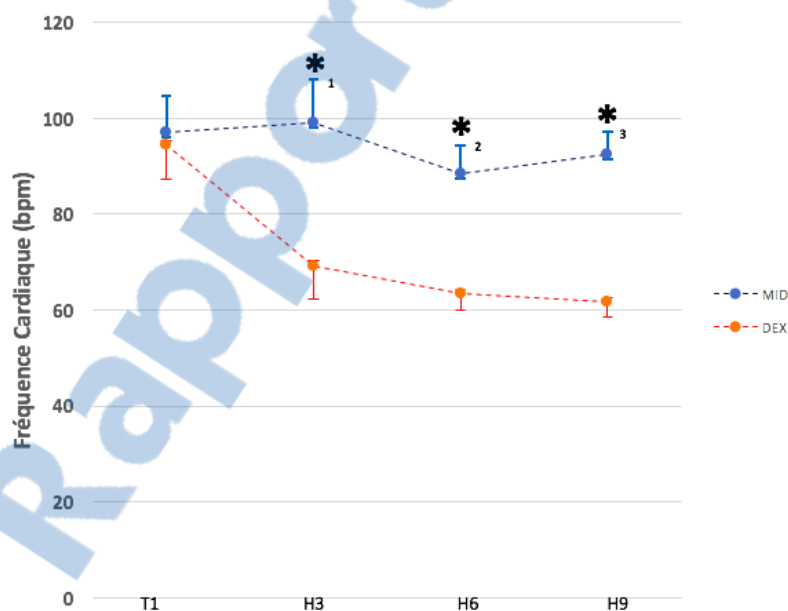




\*<sub>1</sub>,  $p=0,32$

\*<sub>2</sub>,  $p=0,18$

**Figure 4 :** Évolution de la pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD) après reprise des sédations par midazolam ou dexmédétomidine



\*<sub>1</sub>,  $p=0,04$  \*<sub>2</sub>,  $p=0,01$

\*<sub>3</sub>,  $p=0,04$

**Figure 5 :** Évolution de la fréquence cardiaque après reprise des sédations par midazolam ou dexmédétomidine

## 2.2. Pression intracrânienne après reprise des sédations

Il n'y avait pas de différence significative sur l'incidence des épisodes d'HTIC (définie par une PIC > 20 mmHg pendant au moins 10 minutes) après la reprise des sédations. Dans le groupe MID, 3 patients ont présenté au moins un épisode vs 1 patient dans le groupe DEX ( $p=0,57$ ). Chacun de ces patients a reçu une osmothérapie et des bolus de midazolam. Un patient du groupe MID a également reçu du thiopental.

## 2.3. Utilisation d'adjuvants et doses des sédatifs utilisés

Concernant les adjuvants, 4 patients du groupe DEX ont nécessité l'administration de midazolam supplémentaire. Il s'agissait d'un bolus pour traitement d'un épisode d'HTIC pour un des patients. Deux patients du groupe DEX ont également reçu du propofol. Si bien qu'il n'y avait aucune différence significative de dose totale administrée de propofol ni de midazolam (indexée au poids). Il existait cependant une tendance à l'utilisation de plus de propofol dans le groupe MID. Parmi les autres adjuvants, il n'y avait pas de différence. Aucun patient n'a reçu de la dexmédétomidine dans le groupe MID (cf Tableau IV).

	MID (n=8)	DEX (n=7)	<i>p</i>
Benzodiazépines per os	3	3	1
Neuroleptiques	7	4	0,28
Clonidine	1	1	1
Substituts nicotiniques	2	3	0,6
Dose totale indexée au poids dexmédétomidine après T1 ( $\mu\text{g}$ )	0	99,7 $\pm$ 111,7	0,03
Dose totale indexée au poids midazolam après T1 (mg)	6 $\pm$ 6,3	3,7 $\pm$ 6,1	0,75
Dose totale indexée au poids propofol après T1 (mg)	18,7 $\pm$ 39,6	0,54 $\pm$ 0,9	0,88

**Tableau IV** : Utilisation de neuroleptiques, benzodiazépines per os, clonidine, substituts nicotiniques et doses indexées au poids de dexmédétomidine, propofol et midazolam

## DISCUSSION

Cette étude est une étude pilote avec un très faible effectif. Finalement, parmi les patients cérébrolésés éligibles, peu ont développé une agitation à la levée des sédations thérapeutiques avec nécessité de reprise des sédations. De mai 2015 à fin décembre 2016, 17 (15%) patients étaient admissibles côté A et 9 (8%) côté B. Cette différence entre les 2 côtés pourrait être en partie expliquée par la fermeture de lits côté B au cours de deux mois fin 2015 en raison d'une épidémie de BHRE productrice de carbapénémase. Certains lits côté Midazolam ont été fermés pour un total de 95 jours contre 30 jours côté Dexmédétomidine.

Un autre biais réside dans le fait que les dotations de dexmédétomidine étaient limitées par la pharmacie. Ainsi certains patients côté A n'ont pas pu être traités du fait d'une rupture de stock de dexmédétomidine. Cette faible puissance tend bien évidemment à relativiser les résultats obtenus.

Néanmoins, les patients inclus sont représentatifs des patients à risque de développer une agitation, un delirium au sevrage des sédations en réanimation. En effet ils présentaient des facteurs de risque de delirium reconnus dans de nombreuses études tels que la gravité initiale, la sévérité des lésions cérébrales expliquant le coma, la consommation de substances addictives ainsi que la nécessité de sédations profondes et prolongées par benzodiazépines.<sup>7,9,32,3334</sup> Les patients étaient comparables au vu de toutes ces caractéristiques hormis la consommation chronique de substances addictives telles que l'alcool et le cannabis. Des patients consommateurs étaient retrouvés dans le groupe MID mais pas dans le groupe DEX. Enfin le poids était statistiquement différent entre les 2 groupes, mais les doses d'hypnotiques étant indexées au poids, les résultats restent comparables.

Dans cette étude, la dexmédétomidine comparativement au midazolam n'a pas permis de réduire la durée de ventilation mécanique après son introduction. Il existait même une tendance à une durée plus longue de sevrage dans le groupe DEX. De la même façon son utilisation n'a pas permis de réduire l'incidence des épisodes d'agitation ni la prévalence du delirium hypoactif dépisté par le score

de CAM ICU. Un des biais principaux est l'utilisation de midazolam dans le groupe DEX, chacun des groupes a reçu des doses équivalentes de midazolam lors de la reprise de sédation. Cette utilisation était nécessaire par bolus principalement du fait de l'impossibilité d'en faire avec la dexmédétomidine afin d'obtenir un effet hypnotique immédiat. Car le début de l'action sédative de la dexmédétomidine est observé en  $\approx 30-60$  min. Cependant, en l'absence de dose de charge, 5 à 9 demi-vies sont, théoriquement nécessaires pour atteindre l'équilibre, soit plus de 10 heures, d'où, la nécessité d'une «sédation de secours»<sup>20</sup> chez des patients particulièrement agités.

Cette utilisation concomitante de midazolam et de dexmédétomidine ne permet donc pas de rendre compte des effets potentiels bénéfiques de la dexmédétomidine retrouvés jusqu'alors dans de nombreuses études ou elle avait été utilisée seule.<sup>15,20,23</sup>

Un autre facteur confondant pourrait être l'utilisation des morphiniques ; leur dose n'a pas été relevée ici, mais les patients de chaque groupe bénéficiaient du même protocole d'analgésie du service à base de rémifentanyl à la phase de sevrage (cf annexe).

En revanche, ont été retrouvés dans notre étude les effets secondaires hémodynamiques déjà rapportés à la dexmédétomidine.<sup>15,20,35-37</sup> En effet la fréquence cardiaque était significativement plus basse dans le groupe DEX obligeant même à l'arrêter chez un patient pour bradycardie extrême. La pression artérielle avait tendance à être plus basse mais de façon non significative et sans recours aux amines pour autant.

En termes de sécurité d'utilisation, les patients sous dexmédétomidine n'ont pas présenté plus d'épisodes d'HTIC que dans le groupe MID. Malgré l'absence d'effets neuroprotecteurs cliniques évidents mis en évidence dans notre étude, la dexmédétomidine ne semble pas avoir d'effets néfastes sur la pression intracrânienne ni sur le devenir neurologique des patients cérébrolésés à moyen terme.

## CONCLUSION

En conclusion, malgré la faible puissance de cette étude pilote observationnelle, la dexmédétomidine ne semble pas présenter un intérêt majeur pour nos patients cérébrolésés agités en échec de sevrage des sédatations. La dexmédétomidine reste une sédation légère coopérative dont toutes les indications d'utilisation en réanimation sont en cours d'évaluation notamment chez les patients les plus graves à la phase aiguë (SDRA, HTIC, syndrome de défaillance multiviscéral).

Ces patients agités nécessitent l'administration d'un sédatif hypnotique à effet immédiat. Aussi l'utilisation adjuvante de benzodiazépines quasi systématique n'a probablement pas permis de retrouver dans notre étude les effets bénéfiques connus de la dexmédétomidine sur la réduction de la durée de sevrage de ventilation mécanique ni sur l'incidence de survenue d'épisodes d'agitation. Les effets rapportés de la dexmédétomidine sur le delirium agité restent préventifs<sup>20,22</sup> aussi faudrait-il probablement l'introduire à la phase initiale en association aux autres sédatations afin de pouvoir prévenir en amont un syndrome de sevrage.

Concernant son utilisation chez les cérébrolésés, il n'y a pas de contre-indication à son utilisation à la phase aiguë sous réserve de maintien d'une pression de perfusion cérébrale adéquate, ses effets neuroprotecteurs expérimentaux la rendrait même intéressante mais des études cliniques doivent être conduites.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Joly LM, Raggueneau JL. [When and how to start sedation in a neuro-intensive care patient?]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2004;23(5):522-527. doi:10.1016/j.annfar.2004.01.004.
2. Payen JF, Francony G, Canet C, et al. Neurosédation en réanimation. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009. 28: 1015-9.
3. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit: *Crit Care Med*. 2013;41(1):263-306. doi:10.1097/CCM.0b013e3182783b72.
4. 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):1471-1477. doi:10.1056/NEJM200005183422002.
5. Bruder N, Lassegue D, Pelissier D, Graziani N, François G. Energy expenditure and withdrawal of sedation in severe head-injured patients. *Crit Care Med*. 1994;22(7):1114-1119.
6. 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):676-684.
7. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology*. 2006;104(1):21-26.
8. Woods JC, Mion LC, Connor JT, et al. Severe agitation among ventilated medical intensive care unit patients: frequency, characteristics and outcomes. *Intensive Care Med*. 2004;30(6):1066-1072. doi:10.1007/s00134-004-2193-9.
9. Jaber S, Chanques G, Altairac C, et al. A prospective study of agitation in a medical-surgical ICU: incidence, risk factors, and outcomes. *Chest*. 2005;128(4):2749-2757. doi:10.1378/chest.128.4.2749.
10. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, et al. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Crit Care Med*. 2006;34(6):1691-1699.

doi:10.1097/01.CCM.0000218416.62457.56.

11. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* 2013. 2013;369(14):1306-1316.
12. Ely EW, Shintani A, Truman B, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*. 2004;291(14):1753-1762.
13. Sedation et analgesie en reanimation (nouveau-ne exclu). *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2008;27(7-8):552-555. doi:10.1016/j.annfar.2008.04.025.
14. Ji F, Li Z, Nguyen H, et al. Perioperative dexmedetomidine improves outcomes of cardiac surgery. *Circulation*. 2013;127(15):1576-1584. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000936.
15. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA*. 2012;307(11):1151-1160. doi:10.1001/jama.2012.304.
16. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, et al. Effect of Dexmedetomidine Added to Standard Care on Ventilator-Free Time in Patients With Agitated Delirium: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(14):1460-1468. doi:10.1001/jama.2016.2707.
17. Fraser GL, Devlin JW, Worby CP, et al. Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med*. 2013;41(9 Suppl 1):S30-38. doi:10.1097/CCM.0b013e3182a16898.
18. Srivastava VK. Comparison of Dexmedetomidine, Propofol and Midazolam for Short-Term Sedation in Postoperatively Mechanically Ventilated Neurosurgical Patients. *J Clin Diagn Res*. 2014. doi:10.7860/JCDR/2014/8797.4817.
19. Mirski MA, Lewin JJ, Ledroux S, et al. Cognitive improvement during continuous sedation in critically ill, awake and responsive patients: the Acute Neurological ICU Sedation Trial (ANIST). *Intensive Care Med*. 2010;36(9):1505-1513. doi:10.1007/s00134-010-1874-9.
20. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA*. 2009;301(5):489-499. doi:10.1001/jama.2009.56.
21. Reade MC, O'Sullivan K, Bates S, Goldsmith D, Ainslie WRSTJ, Bellomo R. Dexmedetomidine

vs. haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial. *Crit Care Lond Engl.* 2009;13(3):R75. doi:10.1186/cc7890.

22. Shehabi Y, Nakae H, Hammond N, Bass F, Nicholson L, Chen J. The effect of dexmedetomidine on agitation during weaning of mechanical ventilation in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care.* 2010;38(1):82-90.

23. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;298(22):2644-2653. doi:10.1001/jama.298.22.2644.

24. Huang R, Chen Y, Yu ACH, Hertz L. Dexmedetomidine-Induced Stimulation of Glutamine Oxidation in Astrocytes: A Possible Mechanism for its Neuroprotective Activity. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2000;20(6):895-898. doi:10.1097/00004647-200006000-00001.

25. Engelhard K, Werner C, Kaspar S, et al. Effect of the alpha2-agonist dexmedetomidine on cerebral neurotransmitter concentrations during cerebral ischemia in rats. *Anesthesiology.* 2002;96(2):450-457.

26. Farag E, Argalious M, Sessler DI, Kurz A, Ebrahim ZY, Schubert A. Use of  $\alpha_2$ -agonists in neuroanesthesia: an overview. *Ochsner J.* 2011;11(1):57-69.

27. Paris A, Mantz J, Tonner PH, Hein L, Brede M, Gressens P. The effects of dexmedetomidine on perinatal excitotoxic brain injury are mediated by the alpha2A-adrenoceptor subtype. *Anesth Analg.* 2006;102(2):456-461. doi:10.1213/01.ane.0000194301.79118.e9.

28. Dahmani S, Rouelle D, Gressens P, Mantz J. Characterization of the postconditioning effect of dexmedetomidine in mouse organotypic hippocampal slice cultures exposed to oxygen and glucose deprivation. *Anesthesiology.* 2010;112(2):373-383. doi:10.1097/ALN.0b013e3181ca6982.

29. James ML, Olson DM, Graffagnino C. A pilot study of cerebral and haemodynamic physiological changes during sedation with dexmedetomidine or propofol in patients with acute brain injury. *Anaesth Intensive Care.* 2012;40(6):949.

30. Erdman MJ, Doepker BA, Gerlach AT, Phillips GS, Eljovich L, Jones GM. A Comparison of Severe Hemodynamic Disturbances Between Dexmedetomidine and Propofol for Sedation in



- Neurocritical Care Patients: *Crit Care Med.* 2014;42(7):1696-1702. doi:10.1097/CCM.0000000000000328.
31. Venn R, Newman P, Grounds R. A phase II study to evaluate the efficacy of dexmedetomidine for sedation in the medical intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2003;29(2):201-207. doi:10.1007/s00134-002-1579-9.
32. 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):1297-1304.
33. Van Rompaey B, Elseviers MM, Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, Truijen S, Bossaert L. Risk factors for delirium in intensive care patients: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2009;13(3):R77. doi:10.1186/cc7892.
34. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *J Trauma.* 2008;65(1):34-41. doi:10.1097/TA.0b013e31814b2c4d.
35. Pandharipande P, Hughes, McGrane. Sedation in the intensive care setting. *Clin Pharmacol Adv Appl.* October 2012:53. doi:10.2147/CPAA.S26582.
36. Frölich MA, Arabshahi A, Katholi C, Prasain J, Barnes S. Hemodynamic characteristics of midazolam, propofol, and dexmedetomidine in healthy volunteers. *J Clin Anesth.* 2011;23(3):218-223. doi:10.1016/j.jclinane.2010.09.006.
37. Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhyani U. Dexmedetomidine: a review of clinical applications: *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008;21(4):457-461. doi:10.1097/ACO.0b013e328305e3ef.

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Design de l'étude .....	7
<b>Figure 2</b> : Flow Chart.....	8
<b>Figure 3</b> : Durée de sevrage ventilatoire, diagramme en boîte.....	11
<b>Figure 4</b> : Évolution de la pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD) après reprise des sédations par midazolam ou dexmédétomidine.....	14
<b>Figure 5</b> : Évolution de la fréquence cardiaque après reprise des sédations par midazolam ou dexmédétomidine.....	14

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I</b> : Caractéristiques patients.....	10
<b>Tableau II</b> : Délais d'arrêt et de reprise des sédations.....	11
<b>Tableau III</b> : Pneumopathies acquises sous ventilation mécanique avant et après T0.....	12
<b>Tableau IV</b> : Utilisation de neuroleptiques, benzodiazépines per os, clonidine, substituts nicotiques et doses indexées au poids de dexmédétomidine, propofol et midazolam.....	15

Rapport-Gratuit.com

# TABLE DES MATIERES

<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>2</b>
<b>MÉTHODES</b> .....	<b>5</b>
1.1. Protocoles de sevrage Midazolam (MID) et Dexmédétomidine (DEX).....	5
1.2. Données et critères de jugement .....	6
1.3. Analyse statistique .....	7
<b>RÉSULTATS</b> .....	<b>8</b>
<b>1. Population et devenir</b> .....	<b>8</b>
1.1. <u>Caractéristiques de la population</u> .....	9
1.2. <u>Délais d'arrêt et de reprise de la sédation</u> .....	10
1.3. <u>Durée de sevrage de ventilation mécanique</u> .....	11
1.4. <u>Mortalité et Devenir des patients</u> .....	12
1.5. <u>Pneumopathies acquises sous ventilation mécanique</u> .....	12
1.6. <u>Incidence agitation et Delirium</u> .....	13
<b>2. Tolérance des différents protocoles</b> .....	<b>13</b>
2.1. <u>Retentissement Hémodynamique</u> .....	13
2.2. <u>Pression intracrânienne après reprise des sédations</u> .....	15
2.3. <u>Utilisation d'adjuvants et doses des sédatifs utilisés</u> .....	15
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>16</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>18</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>19</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>23</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>24</b>
<b>Table des matières</b> .....	<b>25</b>

**Annexes ..... I**

**Annexe 1** : Protocole de l'étude

**Annexe 2** : Protocole A Dexmédétomidine

**Annexe 3** : Protocole B Midazolam

**Annexe 4** : Préparation Dexdor®, Dexmédétomidine

**Annexe 5** : Échelle de Vigilance-Agitation de Richmond (Richmond Agitation Sedation Scale, RASS)

**Annexe 6** : Échelle de CAM-ICU, Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit

**Annexe 7** : Page de garde cahier de recueil ATLANREA

**Annexe 8** : Feuille de recueil de l'étude dans le cahier ATLANREA

**Annexe 9** : Échelle Behavioral Pain Scale (BPS)

**Annexe 10** : Protocole d'Analgésie du service

# ANNEXES

## Annexe 1 : Protocole de l'étude

Etude observationnelle prospective réalisée auprès des patients cérébrolésés ( TCG isolé ou non, HSA grave, AVC ischémique ou hémorragique ... )  
Comparaison de 2 protocoles de soins

- Patients cérébrolésés hospitalisés en réanimation
- Patient intubés, **sédatisés** ventilés mécaniquement
- Décision d'arrêt du **MIDAZOLAM** ou **PROPOFOL** prise par l'équipe médicale
- Episode d'agitation suivant l'arrêt de la sédation avec un score de **RASS  $\geq +2$**

**EXCLUSION SI**  
HTIC (PIC > 20 mmHg pendant > 60 min),  
FC < 50/min,  
Instabilité HD (PAM < 55 mmHg)  
BAV 2 ou 3

Si Unité A :  
**DEXMEDETOMIDINE +/- ULTIVA** pour RASS entre -2 et +1

Si unité B :  
**Protocole MIDAZOLAM +/- ULTIVA CONFORT**  
Cf  
Si **RASS  $\geq +2$**   
Ajout **HALOPERIDOL** 2 mg x 4 / j à 10 mg x 4 / j pour RASS entre -2 et +1

Report dans le cahier de CRF pour chaque patient à partir de T0 et toutes les 3 heures jusqu'à l'arrêt de la VM : constantes physiologiques, RASS, BPS, doses de sédations...

Tous les épisodes d'agitation en dehors des intervalles de 3 heures **RASS  $\geq +2$**  doivent être notés.

Réalisation du CAM-ICU par un médecin 48h après l'arrêt de la ventilation mécanique et le jour de la sortie.

Compléter le CRF Cérébrolésé ATLANREA.

**Annexe 2** : Protocole A Dexmédétomidine

**Protocole A Dexmédétomidine**  
**Gestion de l'agitation chez les cérébrolésés**  
**Après arrêt de la sédation initiale**

**Règles de base :**  
**RASS ↔ DEXMEDETOMIDINE versus BPS/EVN ↔ Remifentanyl**  
**Le BPS/EVN l'emporte sur le RASS ↔ d'abord le remifentanyl si nécessaire**  
**SOIN = Augmentation de vitesse du remifentanyl 2 min avant**  
**Ne jamais faire de bolus de DEXMEDETOMIDINE**

**Dexdor (RASS)**  
0,5 µg/kg/h  
200 µg/50 ml ou 400 µg/50 ml

**Pour débiter**

**Rémifentanyl (BPS/EVN)**  
Adapter les posologies  
pour BPS ≤ 4 ou EVN ≤ 3

**Cf Protocole  
Confort**

**AU REPOS**  
Si BPS ≥ 5 OU EVN ≥ 4  
Augmenter Rémifentanyl X 2 ou x 3 ou x 4  
Si > 20 ml.h<sup>-1</sup> : Allo médecin

**Objectif RASS entre -2 et +1**  
Toujours trouver la plus petite posologie efficace

Si 0 > RASS < 2  
↑ 0,2 µg/kg/h/5min

Si RASS ≥ 2  
↑ Dexmédétomidine 0,4 µg/kg/h toutes les 5 min

Si RASS ≥ 2 et  
dex = 1,4 µg/kg/h STOP ↑  
**ALLO MEDECIN**  
A son appréciation  
**AJOUT HALDOL de 2 à 10 mg x 4/j per os**  
(1 mg = 10 gouttes)

Si FC < 40 / min Diminuer ULTIVA et DEX + ALLO medecin  
Evaluer le risque de sevrage tabagique → patch  
Si risque de sevrage alcoolique → seresta 10 mg x 4/j per os

Protocole B Midazolam + Ultiva Confort  
Gestion de l'agitation chez les cérébrolésés  
Après arrêt de la sédation initiale

**Règles de base :**  
RASS ↔ Midazolam versus BPS/EVN ↔ Remifentanyl  
Le BPS/EVN l'emporte sur le RASS ↔ d'abord le remifentanyl si nécessaire  
SOIN = Augmentation de vitesse du remifentanyl 2 min avant

Midazolam (RASS) 5 mg/h ← **Pour débiter** → Rémifentanyl (BPS/EVN)  
Adapter les posologies pour BPS ≤ 4 ou EVN ≤ 3

**Cf Protocole Confort**

**AU REPOS**  
Si BPS ≥ 5 OU EVN ≥ 4  
Augmenter Rémifentanyl X 2 ou x 3 ou x 4  
Si > 20 ml.h<sup>-1</sup> : Allo médecin

**Objectif RASS entre -2 et +1**  
Toujours trouver la plus petite posologie efficace

Si 0 > RASS < 2  
↗ MDZ 0,5 mg/h/5min

Si RASS ≥ 2  
↗ MDZ 1mg/h toutes les 5 min

Si insuffisant et RASS ≥ 2  
**ALLO MEDECIN**  
A son appréciation  
**AJOUT HALDOL de 2 à 10 mg x 4/j per os**  
(1 mg = 10 gouttes)

Si FC < 50 / min et PAM < 60mmhg Diminuer ULTIVA et MDZ + ALLO medecin  
Evaluer le risque de sevrage tabagique → patch  
Si risque de sevrage alcoolique → seresta 10 mg x 4/j per os



## Préparation

- Chaque millilitre contient 100 µg de dexmédétomidine.
- La concentration finale après dilution de la solution est de 4 µg/ml.
- Diluer une ampoule de 2 ml soit 200 µg de dexmédétomidine dans une seringue de 50 ml avec 48 ml de sérum physiologique.

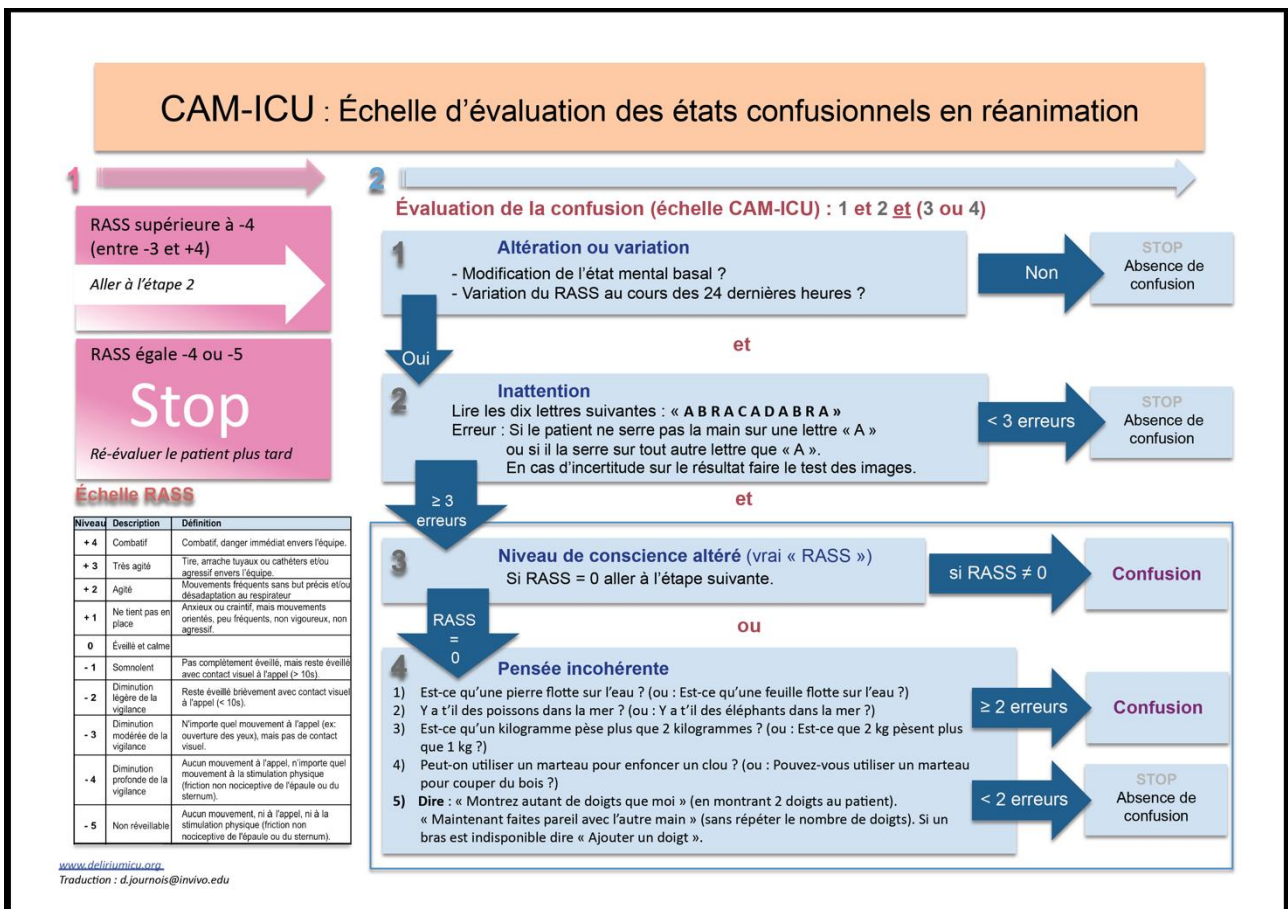
Correspondance entre débit (ml.h<sup>-1</sup>) et posologie massique en fonction du poids pour concentrations DEXDOR 200 µg/ 50 ml

Posologies en µg/kg/h Poids en kg	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5
50	2.5	3.7	5	6.3	7.5	8.7	10	11.3	12.5	13.7	15	16.3	17.5	18.7
60	3.0	4.5	6.0	7.5	9.0	10.5	12.0	13.5	15.0	16.5	18.0	19.5	21.5	23.0
70	3.5	5.3	7.0	8.8	10.5	12.3	14.0	15.8	17.5	19.3	21.0	22.8	24.5	26.3
80	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	14.0	16.0	18.0	20.0	22.0	24.0	26.0	28.0	30.0
90	4.5	6.8	9.0	11.3	13.5	15.8	18.0	20.3	22.5	24.8	27.0	29.3	31.5	33.8

**Annexe 5** : Échelle de Vigilance-Agitation de Richmond (Richmond Agitation Sedation Scale, RASS)

+5	agressif	violent, dangereux
+3	très agité	arrache tube et cathéter
+2	agité	nombreux mouvements sans but, lutte contre le respirateur
+1	anxieux	anxieux, craintif sans mouvements brutaux ni agressifs
0	éveillé et calme	
-1	assoupi	pas complètement éveillé mais répond à l'appel et garde yeux ouverts > 10 sec.
-2	sédation légère	bref éveil à l'appel avec ouverture des yeux et contact < 10sec.
-3	sédation moyenne	mouvement ou ouverture des yeux à l'appel (sans contact des yeux)
-4	sédation profonde	pas de réponse à l'appel mais mouvement ou ouverture des yeux à la stimulation physique
-5	inévitable	aucune réponse ni à l'appel, ni a la stimulation physique

**Annexe 6** : Échelle de CAM-ICU, Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit



## BDD ATLANREA

---

# ATLANREA

### Cahier Source

NOM PATIENT (première lettre) :	_
PRENOM (première lettre) :	_
DATE D'INCLUSION :	_  _/ _  _/ 2 0 _  _
NUMERO D'INCLUSION :	_  _  _

### Etiquette Patient :

## BDD ATLANREA - DEXDOR

Jour 1 : date : \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

	H0	H3	H6	H9	H12	H15	H18	H21	H24
Heure									
FC									
PAS (mmHG)									
FR									
T°									
PIC									
RASS									
BPS									
EVA									
Mode ventilatoire									
FiO2 (%)									
dexmedetomidine (µg/kg/h)									
midazolam (mg/h)									
remifentanyl (µg/kg/h)									
sufentanyl (µg/kg/h)									
propofol (mg/h)									
tranxene (mg)									
haldol (mg)									
nozinan (mg)									
seresta (mg)									
nombre épisodes RASS ≥ +2 entre 2 intervalles									
retrait KT, SU, SNG, redons, VVP...									

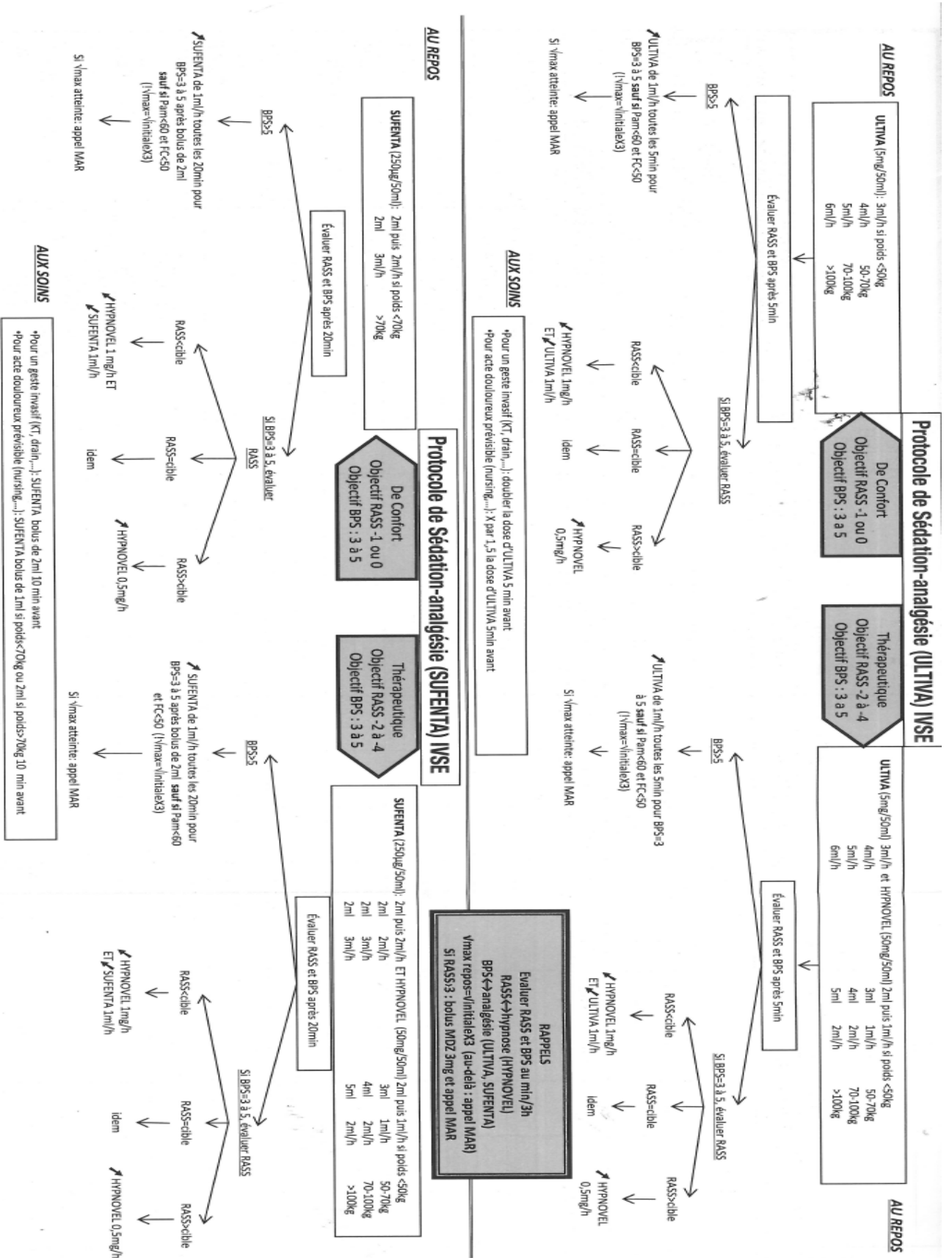
## Annexe 9 : Échelle Behavioral Pain Scale (BPS)

L'échelle comporte trois items d'observation comportementale : l'expression du visage, le mouvement des membres supérieurs et l'adaptation au respirateur chez le patient intubé. Chaque item est coté de 1 à 4. Le BPS s'échelonne donc d'une valeur minimale de 3 (absence de comportement douloureux observable) à une valeur maximale de 12 (comportement douloureux maximal).

Un score  $\geq 6/12$  permet de diagnostiquer la présence d'une douleur et d'instaurer une stratégie thérapeutique adaptée.

Critères	Description	Score
<b>Expression du visage</b>	Détendu	1
	Plissement du front	2
	Fermeture des yeux	3
	Grimace	4
<b>Tonus des membres supérieurs</b>	Aucun	1
	Flexion partielle	2
	Flexion complète	3
	Rétraction	4
<b>Adaptation au respirateur</b>	Adapté	1
	Lutte ponctuellement	2
	Lutte contre ventilateur	3
	Non ventilable	4

*Payen, Crit Care Med, 2001*



## Intérêt de la Dexmédétomidine pour le sevrage de la ventilation mécanique chez les patients cérébrolésés agités en réanimation à la phase d'arrêt des sédations.

### RÉSUMÉ

**Introduction :** La sédation pharmacologique est nécessaire à la phase aiguë d'un séjour en réanimation pour une atteinte cérébrale grave. Cependant, son sevrage s'avère souvent délicat avec des phases d'agitations, éventuellement attribuables à un syndrome de sevrage aux benzodiazépines, et qui conduisent à reprendre la sédation, prolongeant les durées de ventilation et de séjour.

La dexmédétomidine (DEX) est un hypnotique et un analgésique connu pour réduire l'incidence du délirium et la durée de ventilation en réanimation mais qui reste non évaluée chez le patient cérébrolésé.

L'objectif de notre étude pilote est d'évaluer l'intérêt de la DEX chez les patients cérébrolésés de réanimation présentant une agitation à la levée de la sédation.

**Matériels et Méthodes :** Etude pilote, prospective, observationnelle. Dans le cadre de notre protocole de service, si lors de l'arrêt de la sédation, un patient présentait une agitation (score de RASS  $\geq +2$ ), le patient hospitalisé dans la première unité du service recevait de la DEX, s'il était hospitalisé dans la seconde unité, le midazolam (MID) était repris. Le critère de jugement principal était la durée de sevrage de ventilation à partir de la reprise des sédations. Un des critères de jugement secondaire était le nombre d'épisodes d'agitation au décours de la reprise de sédation.

**Résultats :** De mai 2015 à janvier 2017, sur 223 patients cérébrolésés intubés, ventilés et sédatisés admis en Réanimation chirurgicale A du CHU d'Angers, 32 patients ont présenté un épisode d'agitation, 7 patients ont été inclus dans le groupe DEX et 8 dans le groupe MID. La durée médiane de sevrage ventilatoire dans le groupe DEX était de 174,5[127,5-252]h vs 119,25[64,13-201,25]h dans le groupe MID ( $p=0,27$ ). Le nombre d'épisodes d'agitation depuis l'arrêt des sédations n'était pas significativement différent ( $p=0,73$ ). La DEX était associée à une baisse de la fréquence cardiaque.

**Conclusion :** Dans cette étude pilote, de faible puissance, la dexmédétomidine n'a pas permis de réduire la durée de sevrage ventilation mécanique ni de réduire l'incidence des épisodes d'agitation comparativement au midazolam.

**Mots-clés :** patient cérébrolésé, sédation, sevrage, agitation, delirium, dexmédétomidine, midazolam, durée de ventilation mécanique, réanimation, RASS

## Effect of Dexmedetomidine on duration of mechanical ventilation in agitated brain-injured patients, when sedation is stopped.

### ABSTRACT

**Introduction:** Sedation for the mechanically-ventilated, brain-injured patient remains challenging. Although it is part of acute care treatment, its weaning is commonly associated with agitated delirium which may prolonge weaning of sedation, duration of ventilation and length of stay in the ICU.

Dexmedetomidine is a sedative which reduces the incidence of delirium and duration of mechanical ventilation in many studies, but remains not evaluated in brain-injured patients.

The purpose of this study was to determine the efficacy of dexmedetomidine vs midazolam in reducing duration of mechanical ventilation in brain-injured agitated patients at time of weaning from sedation.

**Methods:** We conducted a prospective, pilot, observational study using our service sedation weaning protocol. If a patient was agitated (score of RASS  $\geq +2$ ) when stopping the sedation, the patient in unit A received dexmedetomidine (DEX), and in unit B, received midazolam (MID), according to each unit sedation protocols. The primary outcome was the duration of weaning from mechanical ventilation. Secondary outcome was the number of agitation episodes.

**Results:** From May 2015 to January 2017, 223 brain-injured, ventilated patients were admitted in the surgical ICU, 15 patients were agitated and included in the study, respectively 7 in DEX and 8 in MID group. The median duration of ventilator weaning in group DEX was 174.5[127,5-252]h vs 119.25[64,13-201,25]h in group MID ( $p=0,27$ ). The number of agitation episodes since start of new sedations was not significantly different ( $p=0,73$ ). In addition, DEX patients had a decrease in heart rate.

**Conclusion:** In this pilot study, the dexmedetomidine did not reduce the duration of weaning from mechanical ventilation and the incidence of agitated delirium compared to midazolam.

**Keywords :** brain-injured patient, agitated delirium, weaning from mechanical ventilation, dexmedetomidine, sedation, RASS