



HAL
open science

Intérêt d'une sédation vigile par Rémifentanyl pour la réalisation d'actes de soin douloureux en réanimation

Margot Caron

► **To cite this version:**

Margot Caron. Intérêt d'une sédation vigile par Rémifentanyl pour la réalisation d'actes de soin douloureux en réanimation. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02483224

HAL Id: dumas-02483224

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02483224>

Submitted on 18 Feb 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2018

N° 267

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Intérêt d'une sédation vigile par Rémifentanyl pour la réalisation
d'actes de soin douloureux en réanimation

Présentée et soutenue publiquement
le 19 octobre 2018

Par

Margot CARON

Née le 22 mars 1987 à Ganges (34)

Dirigée par M. Le Docteur Tàï Pham, PH

Jury :

Mme Le Professeur Muriel Sarah Fartoukh, PU-PH Présidente

M. Le Professeur Christophe Baillard, PU-PH

Mme Le Professeur Isabelle Constant, PU-PH

Mme Le Docteur Valérie Billard, MG

Remerciements

Au Professeur Muriel Fartoukh. Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ma thèse et de m'avoir fait confiance dans ce travail. Merci, surtout pour votre bienveillance et pour les conseils avisés que vous m'avez donnés au cours de mon internat.

Au Docteur Tàì Pham. Tàì, je te remercie pour ton encadrement, pour ta disponibilité et la confiance que tu m'as accordée tout au long de ce travail. Merci aussi pour tes enseignements cliniques et ta bienveillance qui ont rendu mon passage à Tenon et le travail de ma thèse aussi agréables qu'intéressants. Et merci pour ton énergie fédératrice à l'origine de ces soirées « Réapéro » qui ont su si bien souder notre équipe.

Aux membres du Jury, le Professeur Isabelle Constant, le Professeur Christophe Baillard, et le Docteur Valérie Billard. Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail, et d'être présents pour cette journée si particulière. Merci pour les précieux enseignements que vous m'avez apporté au cours de ces différents semestres d'internat. D'Avicenne, de l'Institut Gustave Roussy et de Trousseau, je me souviens de patients, de situations cliniques, de démonstrations physiologiques, qui m'ont permis de me construire en tant que médecin. Je garde aussi de belles amitiés, des moments de joie, des fous-rires, ces moments de vie qui donnent tant d'énergie.

Aux équipes médicales et paramédicales que j'ai rencontrées durant ces 5 années d'internat, qui m'ont accompagnée dans ma formation, au cours de gardes intenses ou de journées plus calmes, qui m'ont aidé à franchir les obstacles de l'apprentissage. Aux co-internes devenus des amis. Matthieu, les deux Thomas, Geogeo, Magalie, Sophie, Marie, Benji et Nicolas, François, Marion, Romain et Olive, Steph, Marcy et Adrien, Sarah... Vous m'avez fait aimer cette vie à Paris ! A la « réa des mamans » qui clôture ces 10 semestres !

Remerciements

A ma famille, qui s'agrandit... A mes chers grand-parents, modèles de toujours, qui m'ont enseigné la joie de l'étude et la confiance en l'être humain. A leur disponibilité, à leur ouverture d'esprit, à la tolérance dont ils ont toujours fait preuve, à cet exemple qu'ils me donnent chaque jour. A ma mère, infailible soutien, modèle de vie, modèle d'amour, d'honnêteté et d'humour, qui m'a permis d'en arriver là. A mon père, à sa poésie, à son grain de folie dont j'espère, nous avons hérité. A mes petites sœurs chéries, qui travaillent aussi leurs thèses, dans des domaines bien différents du mien. Ma Blandine, presque jumelle, avec qui j'avance côte à côte depuis 30 ans, si curieuse, toujours à l'écoute et de bon conseil. Blan bientôt maman. A ma petite Jeanne, qui m'épate chaque jour par son dynamisme et son originalité, par sa gentillesse. Mes deux petites sœurs, pétillantes, chacune à leur manière. A mes cousins et cousines, à cette « tribu » Guyon qui nous unit. A Manu et val, merci pour vos précieux conseils et pour votre présence ces derniers mois.

A mes amis de toujours, à Lucie, Eva, Zoé, Olivia, Bruno, Etienne, Charlotte, Yannick, Simon... et tous ceux que je n'ai pas cités, que j'aime tant retrouver.

A Philippe, qui m'accompagne depuis presque 9 ans, qui rend ma vie plus douce, plus belle, plus drôle. A sa patience au cours du marathon de ces derniers mois. A notre amour et à nos beaux projets.

Et à notre jolie Nina, 16 mois, qui a merveilleusement bouleversé nos vies depuis son arrivée le 25 mai 2017.

Résumé

Introduction : En réanimation, les procédures de soin sont une source majeure de douleur et d'inconfort. Notre objectif était d'évaluer la faisabilité et la tolérance d'une sédation vigile par rémifentanyl en anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC), pour la réalisation d'actes douloureux en réanimation.

Matériels et méthodes : Etude de soins courants monocentrique, prospective et observationnelle, chez des patients nécessitant un acte de soin potentiellement douloureux réalisé sous sédation vigile. Conformément aux pratiques de service, le rémifentanyl était utilisé en AIVOC sous monitoring rapproché et adapté aux réactions du patient. L'objectif principal était le succès de la procédure sans recours à une analgésie supplémentaire. Les objectifs secondaires étaient la tolérance clinique, le confort du patient et celui du médecin réalisant le geste.

Résultats : De mai 2014 à décembre 2015, 95 patients ont été inclus, dont 76% pour une fibroscopie bronchique. Les autres gestes étaient des endoscopies digestives (11%), drainages thoraciques (10%), échographies trans-oesophagiennes (5%), et soins d'escarres (2%). L'objectif principal a été atteint chez 94% des patients. Aucun effet secondaire grave n'a été constaté. La procédure avait été ressentie comme « confortable ou très confortable » par 76% des patients. Sur une échelle visuelle analogique allant de 0 à 10, le confort médian des opérateurs était de 9 [8-10].

Conclusion : La sédation vigile par rémifentanyl en AIVOC pour la réalisation d'actes de soin douloureux en réanimation est faisable sans recours à une sédation ou analgésie complémentaire et bien tolérée sur le plan clinique.

Mots-Clefs : Soins de réanimation, Douleur, Sédation consciente, Anesthésie intraveineuse

Abstract

Introduction: Procedural pain is frequent in intensive care unit. Our objective was to evaluate the feasibility and tolerance of a vigil sedation using Remifentanil target-controlled infusion (TCI), to perform procedures known to be painful in intensive care.

Material and Methods: This monocentric, prospective and observational study of routine care was conducted in patients requiring a potentially painful medical care procedure performed with vigil sedation. In accordance with the intensive care unit practices, Remifentanil TCI was used under close monitoring and adapted to the patient's reactions. The main objective was the success of the procedure without additional analgesia. The secondary objectives were the clinical tolerance, the patient's and the physician's comfort during the act/performing the procedure.

Results: From May 2014 to December 2015, 95 patients were included, 76% of them underwent fiberoptic bronchoscopy. The other procedures were digestive endoscopies (11%), thoracic drainage (10%), trans-oesophageal echocardiograms (5%), and pressure ulcers cares (2%). The main objective was achieved in 94% of the patients. No severe side effect were reported. The procedure was experienced as "comfortable or very comfortable" by 76% of the patients. On a visual analogical scale from 0 to 10, the median [IQR] comfort of the physician was rated 9 [8-10].

Conclusion: Remifentanil-TCI administered to perform potentially painful care procedures in the intensive care is feasible without rescue analgesics or sedative drugs and displays a safe clinical tolerance.

Key words: Critical Care, Pain, Conscious sedation, Intravenous anesthesia

Table des matières

1. Introduction.....	8
1.1 Médecine et douleur	8
1.2 La douleur en réanimation	9
1.2.1 Incidence et douleur procédurale.....	9
1.2.2 Morbi-mortalité	10
1.3 Evaluation et prise en charge de la douleur en réanimation	11
1.3.1 Evaluation du patient de réanimation	11
1.3.2 Recommandations de prise en charge	12
1.4 Rémifentanil en réanimation	12
1.4.1 Principales caractéristiques pharmacologiques.....	12
1.4.2 Le Rémifentanil	14
1.5 Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC).....	15
1.5.1 Principes de l'AIVOC	15
1.5.2 AIVOC de rémifentanil	18
1.6 Contexte et objectifs de l'étude	19
2. Matériels et méthodes	20
2.1 Aspects règlementaires et éthiques.....	20
2.2 Patients.....	20
2.3 Protocole.....	20
2.4 Statistiques.....	23
3. Résultats.....	24
3.1 Caractéristiques démographiques des patients inclus.....	24
3.2 Caractéristiques des procédures évaluées	24
3.3 Objectif principal	27
3.4 Objectifs secondaires	27
3.4.1 Tolérance clinique	27
3.4.2 Tolérance respiratoire	27
3.4.3 Tolérance hémodynamique	30
3.5 Sédation	32
3.6 Confort et acceptabilité.....	32
4. Discussion	34
4.1 Résultats principaux	34
4.2 A propos de la tolérance clinique	34
4.3 Amélioration du vécu en réanimation	36
4.4 Mesurer la subjectivité en réanimation.....	38
4.5 Le rémifentanil en réanimation.....	39
4.6 Limites	40
4.7 Perspectives	42
6. Conclusion	43
Annexes.....	49

1. Introduction

1.1 Médecine et douleur

« Je ferai tout pour soulager les souffrances ». L'engagement pris à la lecture du serment d'Hippocrate par chaque médecin au commencement de sa vie professionnelle est de taille. Il n'en a pas toujours été ainsi, le serment original ne faisant état d'un tel devoir. Tenant compte d'un aspect de la prise en charge médicale devenu crucial, c'est donc une version modifiée insistant sur l'importance du traitement de la souffrance qui nous est proposée par l'Ordre des médecins.¹ L'acte médical est avant tout un acte humain. De concert avec la prise en charge spécifique de la pathologie, il incombe au soignant de veiller au bien-être du patient et donc, au soulagement de ses souffrances. C'est là pourtant que l'on constate encore au quotidien les plus grandes insuffisances.

Les progrès récents considérables dans les domaines des sciences (et en particulier la biologie moléculaire) et des techniques (l'informatique, l'imagerie médicale, les biomatériaux...), ont profondément enrichi notre approche de la médecine. Ils ont entre autres permis la naissance et l'évolution de secteurs de haute technicité comme les soins intensifs. Les premières réanimations apparaissent au Danemark dans les années 1950, à l'occasion d'une épidémie de poliomyélite particulièrement virulente, ayant motivé la conception des premiers respirateurs artificiels.² Jean Hamburger, pionnier de la transplantation et de la réanimation en France, voit cette jeune spécialité sous un angle global et novateur : la réanimation vise à rééquilibrer l'ensemble du « milieu intérieur ». Son développement en parallèle des suppléances d'organe telles que la dialyse, la transplantation rénale, et la respiration artificielle en fait une spécialité de l'urgence, de l'aigu, du « sauvetage ». En réanimation, l'enjeu vital a longtemps supplanté celui d'octroyer du confort : cette priorité s'est imposée parfois au prix de souffrances, dont la gestion doit maintenant être une préoccupation quotidienne.

L'évaluation et la prise en charge de la douleur ont été inscrites dans la loi relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé du 4 mars 2002 : « Toute personne a le droit de recevoir des soins visant à soulager sa douleur. Celle-ci doit être en toute circonstance prévenue, évaluée, prise en compte et traitée ».^{3,4} L'analgésie est ainsi placée au rang de droit humain fondamental et de priorité de santé publique nationale.⁵

Où en sommes-nous depuis ? Quelles sont nos pratiques en réanimation ? Considérons-nous le bien-être du patient comme un enjeu aussi important que le prolongement de sa vie ?

Soulager la douleur, l'anxiété, et préserver la qualité de vie doivent maintenant faire partie intégrante des objectifs de prise en charge des patients de réanimation.

1.2 La douleur en réanimation

1.2.1 Incidence et douleur procédurale

L'expérience de la douleur de réanimation concerne la majorité des patients ; ainsi, lorsque la douleur est évaluée au moyen d'échelles adaptées, celle-ci est décelée chez plus de 50% des patients au cours de leur hospitalisation en réanimation même en dehors de toute stimulation.⁵ Le soin du patient de réanimation nécessite de nombreux actes pluriquotidiens tels que les aspirations endotrachéales des patients ventilés, la réfection de pansements, les soins de cicatrices ou même de simples mobilisations qui sont autant d'évènements majorant significativement la perception de douleur.⁶⁻⁸ Cette assertion soulève un dilemme intrinsèque à la pratique de la discipline : comment prodiguer les soins indispensables à la prise en charge globale du patient en réanimation sans imposer de douleur supplémentaire ? L'association internationale d'étude de la douleur définit la douleur procédurale comme « une sensation et une expérience émotionnelle désagréables en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle, induite par les soins ».⁹

La fibroscopie bronchique souple, traditionnellement pratiquée chez des patients conscients sous anesthésie locale fait partie de ces actes inconfortables et potentiellement douloureux¹⁰ régulièrement réalisés en réanimation. En outre, cette procédure est pourvoyeuse de dyspnée, sensation actuellement considérée comme une authentique douleur. En réanimation, à la problématique de la gestion de l'inconfort et la douleur s'oppose celle des défaillances respiratoire ou hémodynamique et du risque de dégradation clinique du fait des effets secondaires potentiels des médicaments antalgiques et/ou sédatifs. Un travail réalisé sur des patients nécessitant une fibroscopie bronchique mais ne présentant pas de défaillance d'organes avait rapporté un bénéfice d'une sédation vigile : le gain sur le confort se faisant au prix d'une hypoxémie transitoire et acceptable dans ce contexte non aigu.¹¹ En réanimation, la réalisation d'une fibroscopie bronchique survient dans l'immense majorité des cas dans un contexte d'insuffisance respiratoire chronique ou aiguë. Des travaux récents sur des patients de réanimation instables sur le plan respiratoire mais restant en ventilation spontanée sans assistance mécanique suggèrent une bonne tolérance d'une sédation par rémifentanil pour la réalisation de fibroscopies bronchiques.^{12,13}

Le risque de majoration d'une hypoxémie préexistante a longtemps fait obstacle à la réalisation d'une sédation chez des patients devant pourtant subir un acte diagnostique ou thérapeutique douloureux. L'amélioration des techniques de sédation et d'analgésie devrait permettre aujourd'hui d'assurer une analgésie adaptée à chaque patient.

1.2.2 Morbi-mortalité

La douleur insuffisamment traitée est source d'agitation et facteur de risque de délirium.¹⁴ En contexte post opératoire, elle s'accompagne d'une augmentation du taux de complications chirurgicales, cardiovasculaires et respiratoires. L'activation du système sympathique entraîne une augmentation du taux de catécholamines circulantes, responsables d'une augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle, aboutissant à un risque accru de saignement post-opératoire.^{15,16} Par ailleurs l'augmentation de la consommation myocardique en oxygène peut engendrer des complications ischémiques, chez des patients parfois vulnérables porteurs d'une pathologie chronique et fragilisés par une intervention lourde.¹⁷ Enfin, au décours des chirurgies thoraciques et abdominales majeures, les douleurs post opératoires grèvent sensiblement le pronostic des patients¹⁸ : elles gênent l'ampliation thoracique et la rééducation respiratoire, augmentent le risque de pneumopathie et la durée moyenne d'hospitalisation.¹⁹ A l'inverse, le cercle vertueux d'une prise en charge adaptée permet une diminution des sédations et de la curarisation, réduit la durée de ventilation mécanique et la durée de séjour en réanimation.^{8,20}

A l'échelle neuronale, la douleur aiguë, l'anxiété et l'agression physique -d'une chirurgie par exemple- vont engendrer des phénomènes de sensibilisation centrale^{21,22} : une mémoire physiologique va faire le lit de douleurs résistantes et de douleurs chroniques, mais également de réactions anxieuses et négatives.²³ Les conséquences psychologiques peuvent être durables et source d'un réel handicap, impactant la qualité de vie des patients à l'issue de leur séjour en réanimation. Si la souffrance physique est source d'anxiété en réanimation, son souvenir est un facteur de risque majeur de syndrome de stress post-traumatique. La douleur mal traitée, au-delà d'un inconfort au moment des faits, peut être à l'origine d'une dépression, d'une réhabilitation sociale pathologique, de perturbations de l'équilibre familial.^{14,24}

Le traitement de la douleur, longtemps mésestimé, est donc un enjeu humain, social et sans conteste médical. Un traitement inadéquat constitue un échec de prise en charge, et pour certains auteurs une démonstration de négligence.²⁵ Il s'agit cependant d'un exercice difficile.

Loin d'être une entité unique, la souffrance revêt de multiples facettes rendant son appréciation délicate.

1.3 Evaluation et prise en charge de la douleur en réanimation

1.3.1 Evaluation du patient de réanimation

L'évaluation du patient de réanimation est complexe : sédation, confusion, altération du niveau de conscience constituent la première barrière s'opposant à une communication claire entre le patient et les soignants. Même lorsque le niveau de conscience est normal, il existe souvent une incapacité à verbaliser les sensations et les émotions.^{6,26} C'est le cas du patient éveillé et intubé ou souffrant d'affection neurologique. Or, un traitement adéquat passe par une évaluation soigneuse des symptômes. Les difficultés propres à la réanimation s'ajoutent au caractère subjectif de la souffrance, dont le vécu et l'expression sont largement dépendantes de l'individu, de son passé, de sa culture. Enfin, la douleur peut être multiple et de différentes natures, il s'agit là encore d'en diagnostiquer les composantes afin de pouvoir les traiter. La douleur somatique, la douleur neuropathique ou encore l'anxiété, bien individualisées sur le plan physiologique, sont parfois difficiles à distinguer en réanimation, et requièrent pourtant des thérapeutiques distinctes. Le contexte aigu n'offrant généralement pas la possibilité d'un interrogatoire précis, c'est un panel d'arguments comprenant auto et hétéro-évaluations qui guidera la prise en charge.

L'hétéro-évaluation s'appuie sur différents outils. L'interprétation des données du monitoring hémodynamique est une pratique courante en réanimation. S'appuyant sur les données de la physiologie et considérant la douleur comme un stress pour l'organisme, l'utilisation des paramètres tels que l'élévation de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque est courante. Ces indices, considérés isolément, s'avèrent cependant peu discriminants pour l'évaluation de la douleur en réanimation.^{27,28}

La sédation et l'analgésie sont actuellement largement guidées par l'utilisation d'échelles comportementales. Le score de RASS (Richmond agitation sedation scale) et l'OAA/S (observer assessment of alertness/sedation) permettent d'adapter les niveaux de sédations (Annexe I). Le BPS (behavioural pain scale) est à ce jour l'échelle comportementale la plus usitée pour l'évaluation du confort du patient, et permet l'adaptation des thérapeutiques antalgiques (Annexe II).²⁹ C'est une méthode d'évaluation fiable, en outre bien corrélée à l'intensité des douleurs procédurales induites.^{5,28}

1.3.2 Recommandations de prise en charge

Fréquente et trop souvent sous-diagnostiquée, la douleur doit faire l'objet d'évaluations pluriquotidiennes en routine mais aussi et surtout autours des évènements potentiellement pourvoyeurs de douleurs telles que les procédures de soin. Les recommandations internationales concernant la prise en charge de la douleur, de l'agitation et du délirium en réanimations publiées en 2013, suggèrent l'anticipation des douleurs associées aux soins, avec l'administration systématique d'antalgiques avant le soin.³⁰ Les opiacés constituent la classe médicamenteuse de choix puisqu'ils permettant une titration personnalisée pour l'obtention d'un niveau de confort optimal. Dans une étude prospective multicentrique française, l'application de ces principes dans diverses unités de réanimation permettait de diminuer le nombre de jours de ventilation mécanique et la durée d'hospitalisation.⁸ L'optimisation des antalgiques et la prise en compte du confort, objectifs humanistes essentiels, s'avèrent ainsi indispensables au sein d'une démarche qui se veut également qualitative et efficiente.

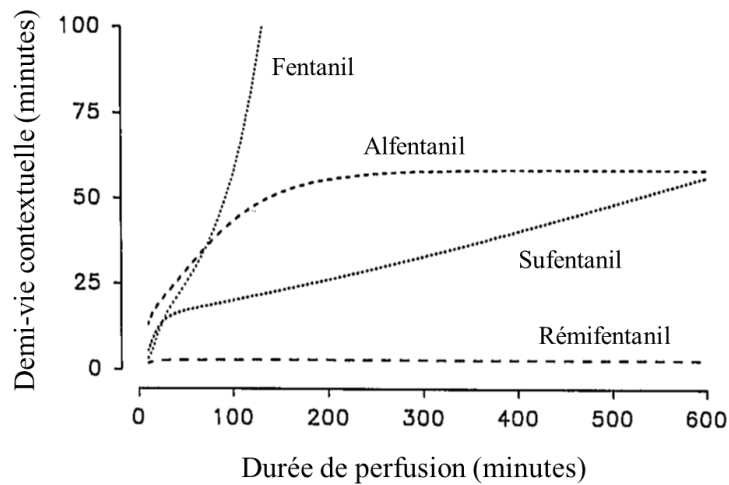
1.4 Rémifentanil en réanimation

1.4.1 Principales caractéristiques pharmacologiques des morphiniques

La morphine, dérivée de l'opium, est commercialisée pour la première fois en Europe en 1826 par E. Merck. Elle a depuis été déclinée en différentes molécules. Les morphiniques agissent sur trois types de récepteurs, mu (μ), kappa (κ) et delta (δ), sur lesquels se fixent les opioïdes endogènes (endorphines, dinorphine et enképhalines). Les opioïdes exogènes font actuellement partie des molécules les plus prescrites en intrahospitalier. C'est particulièrement vrai dans la période péri-opératoire et dans les secteurs de soins intensifs et de réanimation. On distingue les agonistes purs (morphine) des agonistes partiels (buprénorphine) et agonistes-antagonistes (nalbuphine). Les agonistes purs activent les récepteurs aux opioïdes de façon dose dépendante. Les effets cliniques des morphiniques utilisés en pratique clinique quotidienne sont essentiellement liés aux effets μ . On leur doit un effet antinociceptif central puissant, mais également les effets secondaires des opiacés, en particulier la dépression respiratoire centrale (majorée par une obstruction des voies aériennes supérieures du fait du relâchement musculaire) et la constipation provoquée par l'inhibition du péristaltisme intestinal. L'affinité pour le récepteur μ détermine la puissance du morphinique. A titre d'exemple, le rémifentanil est 10 fois moins puissant que le sufentanil et 50 fois plus puissant que la morphine.

Les caractéristiques pharmacocinétiques sont variables en fonction des opiacés, et déterminent leurs champs d'utilisation. Le délai d'action est dépendant de différents paramètres dont la liposolubilité de la substance, son volume de distribution, sa fraction diffusible (capable de diffuser à travers la barrière hématoencéphalique pour les morphiniques), et sa constante d'équilibration au site d'action. La durée d'action dépend de l'affinité de la substance à son récepteur et de son temps de demi-dissociation, de sa diffusion à travers les différents tissus et donc de son accumulation, et de sa clairance. Pour un même opiacé, si le pic d'action est relativement prévisible pour la plupart des patients traités, la durée d'action peut être très variable d'un individu à l'autre. Ils subissent pour la plupart un métabolisme hépatique. Dans le cas de la morphine, le passage hépatique donne lieu à un métabolite (morphine-6-glucuronide) dont l'effet μ est 100 fois plus puissant, et dont l'élimination est urinaire, avec un risque d'accumulation et de surdosage en cas de défaillance rénale. Le sufentanil connaît une biotransformation presque exclusivement hépatique (cytochrome p450 3A4) et digestive au niveau de l'intestin grêle. Il donne deux métabolites dont l'un conserve une activité qui serait environ 10 fois moins puissante que le sufentanil. Le métabolisme de l'alfentanil est également majoritairement hépatique, les métabolites inactifs étant par la suite éliminés dans les urines. Ses caractéristiques pharmacocinétiques (faibles délai d'action et durée d'action courte) le rendraient intéressant pour la prise en charge de douleurs aiguës en réanimation. Néanmoins, son métabolisme hépatique est à l'origine d'importantes variations interindividuelles, et d'un risque d'interactions médicamenteuses en particulier avec certains anti-infectieux. L'alfentanil, d'élimination théoriquement rapide, peut ainsi s'accumuler du fait de phénomènes de compétition métaboliques. La redistribution des molécules dans les différents tissus, et le mode d'administration (bolus unique ou perfusion prolongée), vont de plus modifier le temps nécessaire à l'élimination des opiacés. La demi-vie contextuelle, tenant compte de ces modifications temporelles, est la durée nécessaire à la diminution de 50% de la concentration plasmatique à l'arrêt de la perfusion. En perfusion prolongée, la plupart des morphiniques subissent une accumulation augmentant considérablement le temps nécessaire à leur élimination complète (figure 1).

Figure 1 : Demi-vie contextuelle après perfusion prolongée de différents morphiniques. Simulation pharmacocinétique suivant un modèle à trois compartiments. Reproduit d'après Egan et al.³¹



1.4.2 Le Rémifentanil

Le rémifentanil est un opioïde agoniste μ puissant d'administration intraveineuse, dont l'action est très rapide, de l'ordre de 1,5 à 3 minutes. Rapidement métabolisé par les estérases plasmatiques et tissulaires non spécifiques, son inactivation est indépendante des fonctions hépatique et rénale. L'indépendance du rémifentanil vis-à-vis de la clairance rénale³² est particulièrement intéressante en réanimation, où 20 à 50 % des patients souffrent d'insuffisance rénale aiguë^{33,34}. Son métabolite principal, s'élimine dans les urines avec une demi-vie d'environ 2 heures. Elle est augmentée en cas de défaillance rénale mais sans répercussion clinique, l'activité du métabolite étant 300 à 4600 fois plus faible que sa molécule mère.^{32,35} Les patients souffrant d'insuffisance hépatique, stable ou décompensée, sont par ailleurs fréquents en réanimation, une acutisation étant grevée d'un pronostic sombre en cas de nécessité de soins intensifs.³⁶ Il a été montré que les propriétés pharmacocinétiques du rémifentanil n'étaient pas modifiées chez des patients insuffisants hépatiques terminaux en attente de greffe.³⁷ Le rémifentanil est d'élimination rapide puisque sa faible demi-vie contextuelle, de 3 à 10 minutes, permet son utilisation courte comme prolongée sans risque d'accumulation.

Les effets secondaires potentiels sont ceux des opiacés, le rémifentanil induisant de façon dose dépendante une dépression respiratoire centrale. Une rigidité musculaire peut survenir avec un risque de rigidité thoracique, syndrome induit par les morphiniques lipophiles

et dont le mécanisme, a priori central, n'est pas bien compris.³⁸ Cette rigidité thoracique peut survenir indépendamment de la dépression respiratoire et entraîner une détresse respiratoire par inefficacité de l'ampliation thoracique. Essentiellement décrite chez l'enfant³⁹, c'est une complication très rare chez l'adulte, cédant après antagonisation par naloxone ou administration d'un curare d'action rapide.⁴⁰

Ces effets indésirables, à la différence des autres molécules à potentiel d'accumulation, sont de courte durée après arrêt de la perfusion, et n'ont pas de risque de récurrence. Une bradycardie peut survenir en cas d'administration rapide⁴¹, le rémifentanil étant connu pour ses effets dépresseurs sur le nœud atrioventriculaire et la conduction intracardiaque, classiquement spontanément réversibles à l'arrêt de l'administration et répondant à l'atropine. Cet effet indésirable ne survient néanmoins que rarement en cas de perfusion lente ou de perfusion contrôlée par un pousse-seringue autorisant une administration en AIVOC (anesthésie intraveineuse à objectif de concentration).

1.5 Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC)

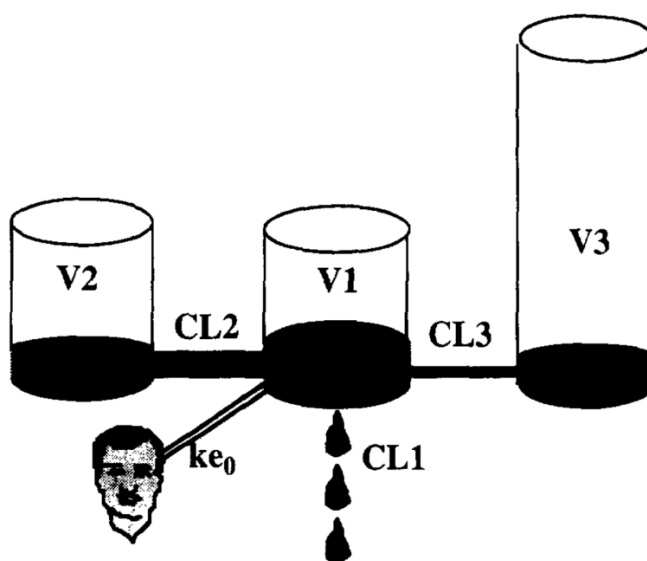
1.5.1 Principes de l'AIVOC

L'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration, conceptualisée dans les années 1960⁴² et développée à partir des modèles pharmacocinétiques des compartiments dans les années 1990, permet, en intégrant les données anthropométriques d'un sujet (sexe, âge, poids et taille) et les données pharmacocinétiques d'une molécule, de prédire l'évolution des concentrations plasmatiques au cours d'une perfusion.⁴³⁻⁴⁵ Elle est fondée sur les modèles des compartiments, qui permettent de prédire, en fonction des caractéristiques pharmacocinétiques d'une molécule et des caractéristiques anthropomorphiques d'un patient, la concentration plasmatique, la diffusion et l'élimination d'une molécule au cours d'une perfusion.

Les modèles pharmacocinétiques développés pour l'AIVOC sont basés sur les concepts de distribution et d'élimination d'une molécule. Schématiquement, en cas d'injection unique, une substance va passer du compartiment plasmatique aux tissus, puis être éliminée. Le passage du compartiment plasmatique aux organes va se faire selon le débit sanguin, le degré de diffusion de la molécule, et son affinité pour les tissus rencontrés. Ces éléments vont déterminer la distribution de la molécule, qui dans le même temps va être progressivement éliminée en passant à nouveau par le secteur plasmatique. La plupart des modèles pharmacocinétiques utilisés en AIVOC fonctionnent sur 2 à 3 compartiments qui ne reflètent pas de réelles entités

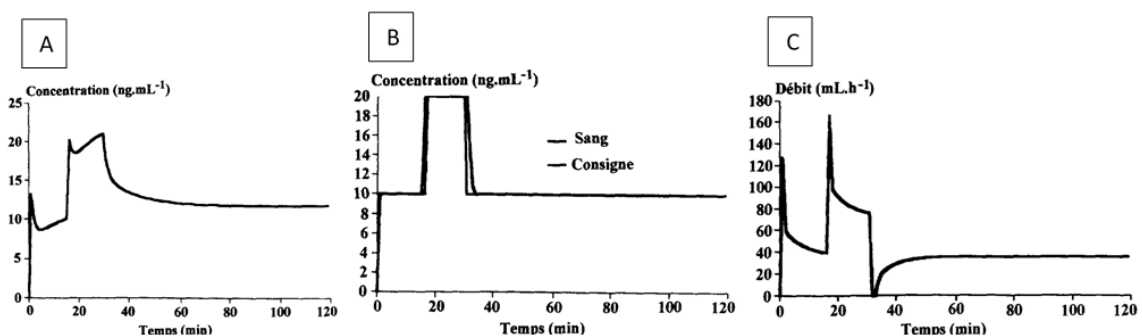
anatomiques mais plutôt un ensemble d'organes au comportement pharmacologique proche pour une substance donnée. Ces compartiments sont en général le compartiment plasmatique associé aux organes richement vascularisés (V1), un compartiment à distribution et élimination rapides (V2), et un compartiment à distribution et élimination lentes (V3). Ces différents systèmes sont reliés par des constantes d'équilibration pour la distribution et l'élimination. En parallèle, puisque l'effet recherché est avant tout central, la constante d'équilibration ke_0 rend compte du délai nécessaire à l'équilibration des concentrations plasmatique et tissulaire cérébrale après passage de la barrière hématoencéphalique (Figure 2).

Figure 2: Modèle à trois compartiments, représentation « hydraulique ». Une molécule administrée en intraveineux, dans le compartiment V1, va se redistribuer dans les compartiments V2 et V3 selon des clairances de distribution CL2 et CL3, puis être éliminée depuis le compartiment central avec une clairance d'élimination CL1. L'équilibration au compartiment du site d'action se fait selon une constante de temps ke_0 dépendante de la molécule. En pratique, cette constante définit le temps nécessaire à l'équilibration des concentrations plasmatiques et cérébrales d'une molécule au cours de son administration. Reproduit d'après Billard V.⁴⁵



Les systèmes de perfusion en AIVOC actuels permettent ainsi de cibler une concentration moléculaire dite « au site-effet », celle qui produira l'effet recherché, en tenant compte de la diffusion et du relargage de la molécule administrée au cours du temps. Le système d'AIVOC permet une administration titrée, asservie au modèle pharmacocinétique de la molécule et adaptée aux caractéristiques du patient, alternant (de manière automatisée) bolus et perfusion continue pour obtenir une concentration plasmatique prédite stable (Figure 3). Cela permet d'éviter, qualité non négligeable, les pics plasmatiques de molécules dont les effets secondaires peuvent être délétères (sympatholyse pour de nombreux anesthésiants, rigidité thoracique des morphiniques). Le DIPRIFUSOR™, dédié au propofol, a été le premier système de perfusion en AIVOC commercialisé en France. Les pousse-seringues adaptés aux différents modèles pharmacocinétiques du propofol et des morphiniques se sont depuis multipliés. Ce mode d'administration a démontré sa faisabilité et sa sécurité d'utilisation pour la sédation dans de nombreuses situations cliniques au cours de la période péri-opératoire.

Figure 3 : Comparaison de deux modes d'administration dans le but d'obtenir une concentration plasmatique de rémifentanyl à 10, puis 20, et de nouveau 10ng/ml. Simulations pharmacologiques selon les paramètres publiés par Egan et al³¹. A : Administration en débit massique associant des boli de 2µg/kg et une perfusion continue variable de rémifentanyl : 0,5µg/kg/min, puis 1µg/kg/min, puis 0,5µg/kg/min. La concentration obtenue est parfois différente de la concentration voulue : phases de sous et de sur-dosages. B : Administration en AIVOC : la concentration plasmatique est identique à la concentration prédite par le modèle pharmacocinétique. C : Débits de perfusion administrés par le pousse-seringue d'AIVOC pour l'obtention de la courbe de concentration plasmatique B. Le modèle associe des boli, des perfusions continues à débit croissant ou décroissant permettant une stabilité des concentrations plasmatiques. D'après Billard V.⁴⁵



1.5.2 AIVOC de rémifentanil

Le rémifentanil est, en France, couramment utilisé en AIVOC. Le modèle pharmacocinétique de Minto, développé pour le rémifentanil, intègre l'âge et plusieurs covariables : genre, poids et taille, permettant de déterminer la masse maigre du sujet anesthésié.⁴³ Les doses administrées sont donc adaptées à l'âge (diminution des besoins chez les personnes âgées) et à la masse maigre du patient. Néanmoins, le modèle a été évalué chez l'adulte pour des patients allant de 20 à 80 ans, et pour des index de masse corporelle (IMC) allant jusqu'à 35kg/m² chez la femme et 42kg/m² chez l'homme. Il convient donc d'être très prudent quant à l'utilisation du système d'AIVOC pour les patients ayant des âges ou des poids extrêmes, ce qui est de plus en plus fréquent dans notre pratique clinique. En particulier, la formule de James utilisée pour le calcul de la masse maigre conduit pour les IMC élevés à une sous-estimation du volume de distribution des patients et donc à un risque de sous-dosage.⁴⁶

Développé initialement pour une utilisation au bloc opératoire, l'AIVOC de rémifentanil fait aujourd'hui partie des pratiques quotidiennes en anesthésie. La précision de l'administration permet une réduction des doses administrées, une diminution des variations hémodynamiques pharmaco-induites, des délais de réveil plus rapides.⁴⁷

Séduisante par ses bases pharmacologiques et par sa tolérance au bloc opératoire, cette technique a vu son champ d'application s'élargir avec une utilisation de plus en plus fréquente en réanimation. Le rémifentanil en AIVOC s'est montré efficace et bien toléré dans différents travaux réalisés sur des patients de réanimation. En 2004, une étude pharmacologique multicentrique de Breen et al. ne retrouvait pas d'accumulation du rémifentanil après perfusion prolongée chez des patients intubés sédatisés et souffrant d'insuffisance rénale aigue.⁴⁸ En 2012, une première étude pilote sur 14 patients montre une bonne tolérance du rémifentanil chez des patients nécessitant une fibroscopie vigile en ventilation spontanée.¹² En 2017, une deuxième étude réalisée chez des patients de réanimation non ventilés hypoxémiques ayant eu un premier échec de fibroscopie sous anesthésie locale seule, retrouvait une bonne tolérance du rémifentanil qui permettait par ailleurs le succès de l'examen.¹³

1.6 Contexte et objectifs de l'étude

L'hôpital Tenon fut à la fin du XIXème siècle et durant la première moitié du XXème siècle un centre d'accueil et de traitement des malades atteints de la tuberculose. Les profils des patients ont depuis évolué, le nombre de cas de tuberculose avancée a considérablement diminué avec la vaccination et le dépistage précoce. Les services de pneumologie, de réanimation, de radiologie et de chirurgie thoracique ont cependant gardé une expertise dans le diagnostic et le traitement des hémoptysies, et des affections respiratoires aiguës. Du fait de cette expertise pneumologique, la fibroscopie bronchique est un acte fréquemment pratiqué dans la réanimation polyvalente d'aujourd'hui.

La réanimation polyvalente de l'hôpital Tenon est née en 2012 de la fusion de deux réanimations, médicale et chirurgicale. La création de ce service a permis la rencontre de différentes compétences avec notamment l'apport de certaines techniques d'anesthésie en milieu réanimatoire. L'utilisation de rémifentanyl en AIVOC est ainsi devenue courante pour la réalisation d'actes de soin potentiellement douloureux, en particulier les fibroscopies bronchiques.

Nos objectifs étaient d'évaluer la faisabilité et la tolérance de la sédation vigile chez des patients de réanimation en ventilation spontanée. Le critère de jugement principal de ce travail était le succès de la procédure, sans nécessité de recours à une autre molécule d'anesthésie. Les critères de jugement secondaires comprenaient d'une part la tolérance clinique des patients à la sédation vigile, d'autre part le confort ressenti par le patient et par le médecin lors de la réalisation de la procédure.

2. Matériels et méthodes

2.1 Aspects règlementaires et éthiques

Cette étude prospective a fait l'objet d'une déclaration à la CNIL ainsi que de l'accord du comité de protection des personnes d'Île de France (Annexe VII). Il s'agissait d'une étude observationnelle de soins courants, sans procédure invasive supplémentaire ni modification des pratiques, n'engendrant pas de risque additionnel pour les patients. Dans le service, les patients étaient informés du recueil anonyme de leurs données du dossier médical à des fins de recherche, recueil auquel ils pouvaient s'opposer. Les données ont été anonymisées. Aucun conflit d'intérêt n'est à déclarer pour cette étude.

2.2 Patients

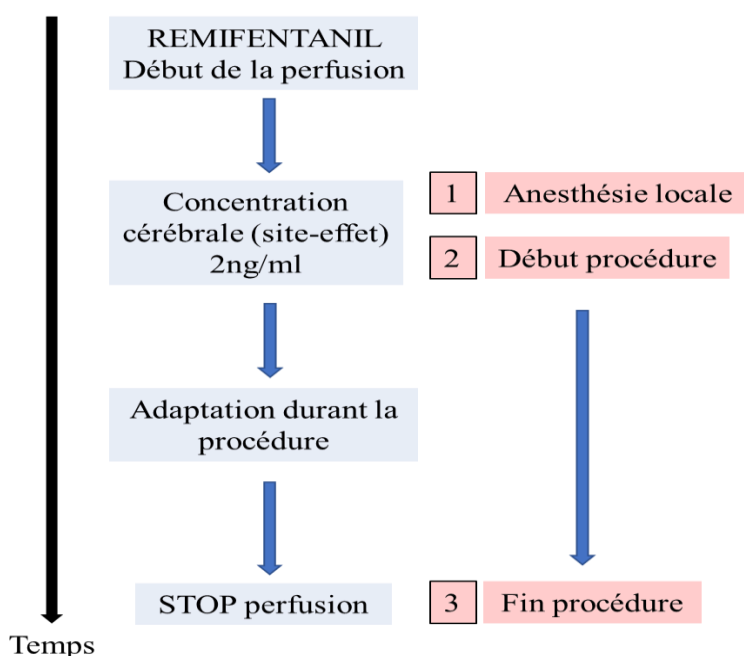
Les patients hospitalisés en réanimation nécessitant un acte de soin potentiellement douloureux pouvaient être inclus. Les procédures suivantes étaient jugées inconfortables et justifiant une sédation vigile : la fibroscopie bronchique (FB), l'échographie transoesophagienne, l'endoscopie œso-gastro-duodénale, la coloscopie, la pose d'un drain thoracique et les soins d'escarre. Les patients nécessitant un acte de soin douloureux et présentant un état de conscience normale, ou un score de RASS ≥ 3 pouvaient être inclus qu'ils soient sans assistance mécanique, en ventilation non-invasive ou bien intubés. Les patients mineurs, les femmes enceintes ou allaitantes, le coma (score de Glasgow < 8 , Annexe III), une contre-indication à l'utilisation du rémifentanil (bradycardie, bloc auriculo-ventriculaires non appareillé, déficit connu en pseudocholinestérases), et les patients dans l'incapacité de donner leur consentement étaient des critères d'exclusion de l'étude.

2.3 Protocole

Tous les patients bénéficiaient d'une surveillance continue de leurs paramètres vitaux pendant la procédure : fréquence cardiaque (Fc), fréquence respiratoire (FR), oxymétrie de pouls (SpO₂), pression artérielle pulsée quand un cathéter artériel était en place, ou mesure de la pression artérielle au sphyngomanomètre toutes les deux minutes dans le cas contraire. L'AIVOC de rémifentanil était réalisée au moyen de Bases Priméa™ (Station AIVOC, Fresenius, France). La perfusion de rémifentanil était initiée avec une concentration cible au

site-effet (Cet) cérébrale de 2ng/ml. Quand cette concentration était atteinte, la procédure pouvait commencer. Dans le cas d'une fibroscopie bronchique, une anesthésie locale standardisée était réalisée avec de la xylocaïne spray à 5% dans l'oropharynx ou dans la sonde d'intubation pour les patients intubés, et avec de la xylocaïne en gel à 2% dans le nez. La concentration en rémifentanyl était ensuite titrée, en augmentant ou diminuant la concentration cible de 0,5mg/ml en fonction des réactions du patient, sans dépasser 6ng/ml de Cet. En cas d'inconfort manifeste ou d'agitation, une titration de propofol en commençant par 0,25mg/kg pouvait être administrée mais constituait un échec de notre critère d'évaluation principal.

Figure 3 : Déroulement du protocole.



Tout au long de la procédure, étaient recherchés les effets secondaires de la sédation, dont le traitement était standardisé comme suit :

- Une désaturation avec une SpO₂ < 89% pendant plus de 10 secondes était corrigée par l'augmentation du débit d'oxygène, et en cas d'inefficacité de cette mesure par l'arrêt de la procédure.
- Une bradypnée avec une fréquence respiratoire < 10/min entraînait une diminution de 1ng/ml de la concentration cible de rémifentanyl. Parallèlement, le patient était

stimulé oralement et il lui était demandé de respirer. En cas d'inefficacité, la perfusion de rémifentanyl était arrêtée et une injection d'antagoniste (Naloxone) pouvait être réalisée.

- Une hypotension définie par une Pression artérielle systolique (PAS) < 90mmHg était corrigée par l'administration de 250ml de NaCl 0,9% en l'absence de contre-indication. En cas d'inefficacité du remplissage vasculaire, une titration par bolus de 3mg d'éphédrine était réalisée.
- Une bradycardie définie par une fréquence cardiaque < 40/min était traitée par 0,5mg d'atropine et une diminution ou un arrêt de la perfusion de rémifentanyl.

Trois heures et 24 heures après la procédure, les paramètres ventilatoires comprenant le mode de ventilation et les besoins en oxygène, étaient relevés.

Le niveau de vigilance était surveillé et colligé par une personne différente de celle réalisant la procédure, par la partie réactivité de l'échelle OAAS chez les patients non intubés. Chez les patients intubés, le niveau de vigilance était apprécié par l'échelle RASS. Les objectifs de sédation étaient un OAAS fixé entre 2 et 4, ou un RASS entre -3 et -1. De même, le niveau de confort était évalué au moyen de l'échelle de Puchner, l'objectif de sédation visant un score entre 1 et 2 (Annexe VI). Pour les patients nécessitant une fibroscopie bronchique, la toux durant la procédure était évaluée et consignée. Les scores utilisés pour l'évaluation de la toux et du confort per procédure sont résumés dans le tableau 1. Les documents de recueil sont présentés dans les annexes V et VI.

A l'issue du geste, le médecin en charge évaluait son niveau de confort per procédure au moyen d'une échelle visuelle analogique, 0 représentant un inconfort majeur et 10 un niveau de confort jugé maximal pour la réalisation de la procédure. Vingt-quatre heures après la procédure, le patient évaluait son expérience en cotant sur une échelle visuelle analogique la douleur ressentie et le niveau de confort atteint. L'expérience du patient était également évaluée par sa réponse à la question : « Si vous deviez refaire cet examen, accepteriez-vous de le refaire dans les mêmes conditions ? », les réponses proposées étant 1. Certainement oui, 2. Probablement oui, 3. Probablement non, 4. Certainement non.⁴⁹ Par ailleurs, était évaluée la mémorisation de l'épisode, le patient choisissant un item parmi les 4 proposés : 1. Je me souviens de tout, 2. Je me souviens d'une grande partie, 3. Je me souviens de peu de choses, 4. Je ne me souviens de rien.

Tableau 1 : Evaluation du confort, de la sédation et de la toux (d'après Chalumeau et al)¹²

Score	1	2	3	4	5
Confort*	Pas de réaction	Grimaces modérées	Grimaces importantes	Agitation	
Sédation**	Aucune	Réponse uniquement après stimulation tactile	Réponse à l'appel du nom à haute voix et/ou de façon répétée	Réponse lente à l'appel du nom	Réponse aisée à l'appel du nom
Toux***	Aucune	Légère	Modérée	Importante	

Score	-5	-4	-3	-2	-1
RASS	Non réveillable	Diminution profonde de la vigilance	Diminution modérée de la vigilance	Diminution légère de la vigilance	Somnolence

*D'après Puchner et al.

** Evaluation de la réponse à l'appel selon l'échelle OAA/S. Utilisation de la composante « Réactivité » du score, qui comprend également l'évaluation de l'ouverture des yeux, du faciès et de la parole.

***D'après Chalumeau et al.

2.4 Statistiques

Les statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R[®] (version 3.3.3). Les variables continues sont exprimées en médiane [1^{er} quartile- 3^{ème} quartile] ou en moyennes \pm déviation standard. Les variables qualitatives sont exprimées en effectif et pourcentage. Les données quantitatives entre deux groupes de patients ont été comparées à l'aide d'un test de Student ou d'un test de Wilcoxon en fonction du caractère paramétrique ou non de la distribution des données. Les données quantitatives entre les différentes phases du protocole ont été comparées à l'aide d'un test de Student apparié ou d'un test de Wilcoxon pour séries appariées en fonction du caractère paramétrique ou non de la distribution des données. Les proportions ont été comparées par un test de Chi 2. Concernant la survenue de bradypnée, des tests de corrélation de Spearman ont été réalisés entre la fréquence respiratoire minimale et certaines données pharmacologiques. Les résultats étaient considérés comme significatifs pour une valeur de $p < 0,05$.

3. Résultats

3.1 Caractéristiques démographiques des patients inclus

De mai 2014 à décembre 2015, 95 patients nécessitant un acte de soin potentiellement douloureux ou inconfortable ont été inclus. Ils avaient en moyenne 59 ± 17 ans, 58% étaient des hommes, fumeurs dans 45% des cas. Ils avaient été hospitalisés pour une défaillance respiratoire dans 63% des cas, ceci survenant sur un terrain d'insuffisance respiratoire chronique pour la moitié des patients (32% d'entre eux avaient une BPCO, 18% une autre cause d'insuffisance respiratoire chronique). Environ un tiers des patients inclus présentaient une hémoptysie. Si la saturation médiane des patients au début de la procédure était normale (97% [95-99]), 38% des patients étaient polypnéiques avec une $FR > 30/\text{min}$, 40% nécessitaient des débits d'oxygène excédant 8L/min. Seuls 20% des patients étaient déjà intubés au moment de la procédure. Les caractéristiques cliniques et démographiques initiales des patients sont résumées dans le tableau 2.

3.2 Caractéristiques des procédures évaluées

Soixante-douze fibroscopies bronchiques ont été évaluées et représentaient 76% des procédures. Dans 74% des cas, elles étaient réalisées dans un contexte d'aggravation clinique respiratoire. Un lavage bronchoalvéolaire et/ou des biopsies bronchiques ont respectivement été réalisés dans 23% et 3% des fibroscopies. La fibroscopie avait un but diagnostique dans 93% des cas, et/ou thérapeutique dans 26% des cas. Etaient considérées comme diagnostiques les fibroscopies ayant pour objectif une exploration clinique (visualisation de l'arbre bronchique, réalisation d'un lavage broncho-alvéolaire), comme thérapeutiques celles qui étaient associées à une intervention médicale (fibroaspiration, levée d'atélectasie, geste hémostatique). Dix-neuf patients (33%) avaient été admis pour hémoptysie.

Il y avait plus de polypnée $> 30/\text{min}$ et de nécessité d'oxygénothérapie à haut débit chez les patients nécessitant une fibroscopie bronchique que chez les autres (respectivement 47% vs. 9%, $p=0.002$ et 15% vs. 0%, $p=0.02$). Ces patients pour qui une fibroscopie bronchique a été réalisée étaient hospitalisés dans 69% des cas pour une détresse respiratoire, dans 25% des cas pour une hémoptysie, et dans 20,8% des cas dans les suites d'un traumatisme ou d'une chirurgie thoracique. Leur IGSII était plus bas que celui des autres patients (33 ± 16 vs. 42 ± 17 , $p=0,047$).

En dehors de ces paramètres, il n'y avait pas de différence significative entre les deux populations de patients.

Parallèlement aux bronchoscopies, les autres procédures évaluées étaient des endoscopies digestives (11%) avec majoritairement des endoscopies œsogastroduodénales (8%) et 2% de coloscopies ; la pose de drains thoraciques (10%) ; des échographies cardiaques transoesophagiennes (5%) et des soins d'escarre (2 %). Deux patients ont eu, au cours de la même anesthésie, une fibroscopie bronchique puis une fibroscopie œsogastroduodénale. Un patient a eu dans le même temps une fibroscopie œsogastroduodénale et une coloscopie. Sept patients recevaient une ventilation mécanique invasive au travers d'une sonde d'intubation au moment de la procédure.

Le temps de procédure médian était de 12 [8-24] minutes, avec une durée de perfusion de rémifentanyl de 22 [15-29] minutes et une dose totale administrée de 244 [167-342] microgrammes (soit 0,17 [0,10-0,23] $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). L'objectif de Cet maximal par patient était en moyenne de $4,3 \pm 1,3 \mu\text{g}/\text{ml}$ avec des extrêmes allant de 2,5 à 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques et démographiques des patients inclus.

Caractéristiques cliniques et démographiques initiales des patients (n=95)				
	Tous (n = 95)	FB (n = 72)	Autres (n = 23)	p
Âge, ans, moyenne \pm DS	59 \pm 17	57,4 \pm 17,4	63,2 \pm 16,3	0,150
Hommes, n (%)	55 (58)	29 (40)	11 (48)	0,540
IMC, kg/m ² , moyenne \pm DS	24 \pm 6	25 \pm 6	23 \pm 5	0,160
IGSII, moyenne \pm DS	35 \pm 17	33 \pm 16	42 \pm 17	0,047
Comorbidités				
Tabagisme actif, n (%)	43 (45)	35 (49)	8 (35)	0,360
BPCO n (%)	30 (32)	23 (32)	7 (30)	1,000
Autre insuffisance respiratoire chronique, n (%)	17 (18)	13 (18)	4 (17)	1,000
Insuffisance cardiaque chronique, n (%)	8 (8)	4 (6)	4 (17)	0,090
Motif d'admission en réanimation				
Détresse respiratoire aiguë, n (%)	60 (63)	50 (69)	10 (43)	0,046
... Pneumopathie infectieuse, n (%)	30 (50)	25 (35)	5 (22)	0,360
... Pneumopathie interstitielle diffuse, n (%)	8 (13)	1 (4)	7 (10)	0,680
... Syndrome thoracique aigu, n (%)	5 (8)	5 (7)	0	0,330
... Embolie pulmonaire, n (%)	3 (5)	2 (3)	1 (4)	0,570
Hémoptysie, n (%)	20 (33)	18 (25)	1 (4)	0,036
Chirurgie/traumatisme thoracique, n (%)	19 (20)	15 (21)	11 (48)	0,046
Chirurgie abdominale lourde, n (%)	3 (3)	1 (1)	2 (9)	0,140
Sepsis extra-pulmonaire, n (%)	11 (11)	1 (1)	5 (22)	0,001
Autre, n (%)	11 (11)	5 (7)	6 (26)	0,022
Paramètres respiratoires pré-procédure				
SpO ₂ ,%, médiane [IQR]	97 [95-99]	97 [94-99]	98 [95-99]	0,510
FR,/min, moyenne \pm DS	26 \pm 8			
PO ₂ < 60 mmHg, n (%)	19 (20)	17 (24)	2 (9)	0,150
FR > 30 mmHg, n (%)	36 (38)	34 (47)	2 (9)	0,002
Oxygénothérapie > 8L/min, n (%)	38 (40)	33 (46)	5 (22)	0,070
Oxygénothérapie humidifiée à haut débit, n (%)	15 (16)	15 (21)	0	0,020
VNI, n (%)	8 (8)	7 (10)	1 (4)	0,670
Intubation, n (%)	7 (7)	4 (6)	3 (13)	0,350
Procédure				
Fibroscopie bronchique, n (%)	72 (76)			
... LBA, n (%)	22 (31)			
... Biopsie bronchique, n (%)	3 (4)			
... Diagnostique, n (%)	67 (93)			
... Thérapeutique, n (%)	19 (26)			
ETO, n (%)	5 (5)			
Endoscopie digestive, n (%)	10 (11)			
Drainage thoracique, n (%)	9 (10)			
Soin d'ulcère, n (%)	2 (2)			

FB : fibroscopie bronchique, IMC : Indice de masse corporelle, IGSII: Indice de gravité simplifié, BPCO: Bronchopathie chronique obstructive, ETO: Echocardiographie transoesophagienne, SpO₂: saturation en oxygène par oxymétrie de pouls, FR: Fréquence respiratoire, PO₂: pression partielle artérielle en oxygène, VNI: ventilation non-invasive.

3.3 Objectif principal

La procédure a pu être réalisée avec succès sous sédation par AIVOC de rémifentanil sans nécessité d'adjonction d'un autre sédatif dans 94% des cas. Il n'y a eu aucun échec de procédure. Il n'y avait pas de différence du taux de succès entre les fibroscopies bronchiques et les autres gestes.

3.4 Objectifs secondaires

3.4.1 Tolérance clinique

Aucun effet secondaire grave n'a été constaté. En particulier, aucun patient n'a présenté de bradycardie $< 40/\text{min}$. Aucune aggravation clinique respiratoire nécessitant une augmentation du support ventilatoire (instauration d'une ventilation non invasive, intubation oro-trachéale) n'a été constatée pendant les gestes. Cinquante-quatre patients présentaient une détresse respiratoire définie par une polypnée avec fréquence respiratoire > 30 ou hypoxémie nécessitant de hauts débits d'oxygène avant l'initiation de la procédure. Aucun patient n'a présenté de nouvelle détresse respiratoire définie par ces critères au cours de la procédure. Aucune rigidité thoracique symptomatique induite par les morphiniques n'a été constatée. Il n'y a pas eu de défaillance hémodynamique consécutive à la sédation nécessitant l'administration de vasopresseurs (éphédrine ou noradrénaline). Les paramètres physiologiques avant, pendant et après la procédure sont détaillés dans le tableau 3.

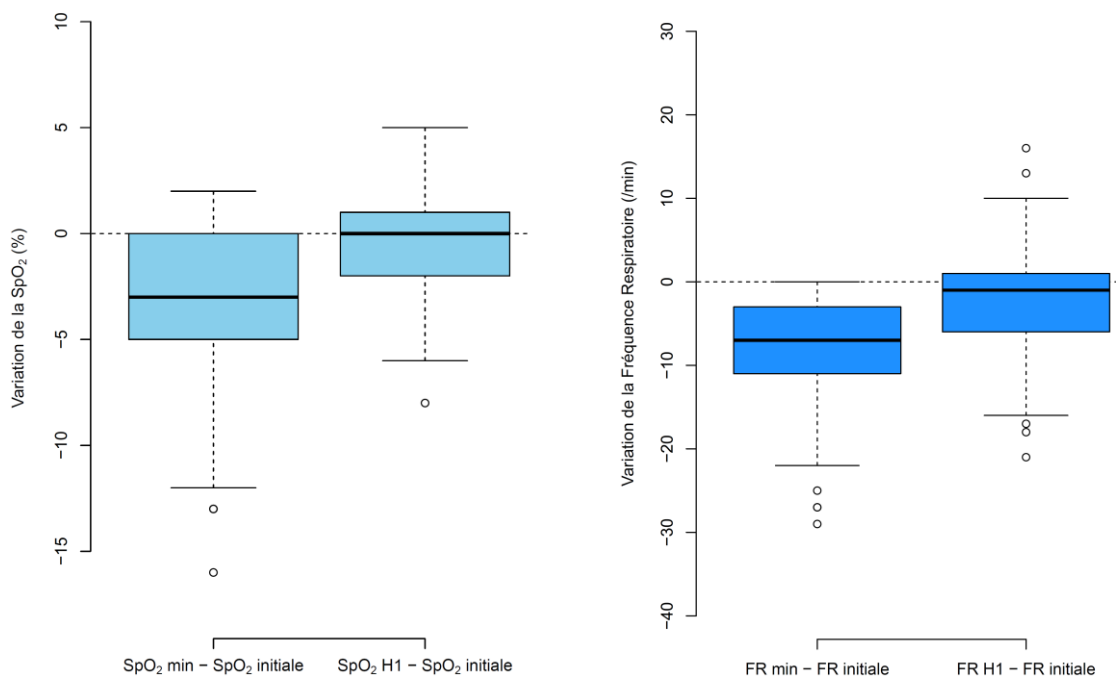
3.4.2 Tolérance respiratoire

La saturation en oxygène minimale pendant le geste était statistiquement significativement plus basse que la saturation initiale (94% [92-97] vs 97% [95-99], $p=0,001$). Cet effet était transitoire et corrigé par l'augmentation du débit d'oxygène délivré. La SpO₂ avant la procédure et celle relevée une heure après le geste étaient identiques (97% [95-99] vs 97% [95-99], $p=0,170$).

La fréquence respiratoire minimale au cours de la perfusion de rémifentanil était de $17 \pm 6/\text{min}$ vs $25 \pm 8/\text{min}$ avant l'initiation de la sédation procédurale ($p=0,001$). La fréquence respiratoire à H1 était de $24 \pm 6/\text{min}$ vs $25 \pm 6/\text{min}$ initialement ($p=0,008$). Une bradypnée avec une FR $< 10/\text{min}$ a été constatée chez 7 patients. Dans tous les cas, la bradypnée a été de courte durée, rapidement réversible après stimulation verbale, sans nécessité de recours à une

thérapeutique antagoniste. Il n'y avait pas de corrélation significative entre la fréquence respiratoire minimale per-procédure et la dose totale de rémifentanyl administrée, le temps de perfusion, ou la Cet maximale (figure 5).

Figure 4 : Variations de la SpO₂ et de la FR durant la procédure et une heure après celle-ci. Durant la procédure, la valeur minimale était retenue.



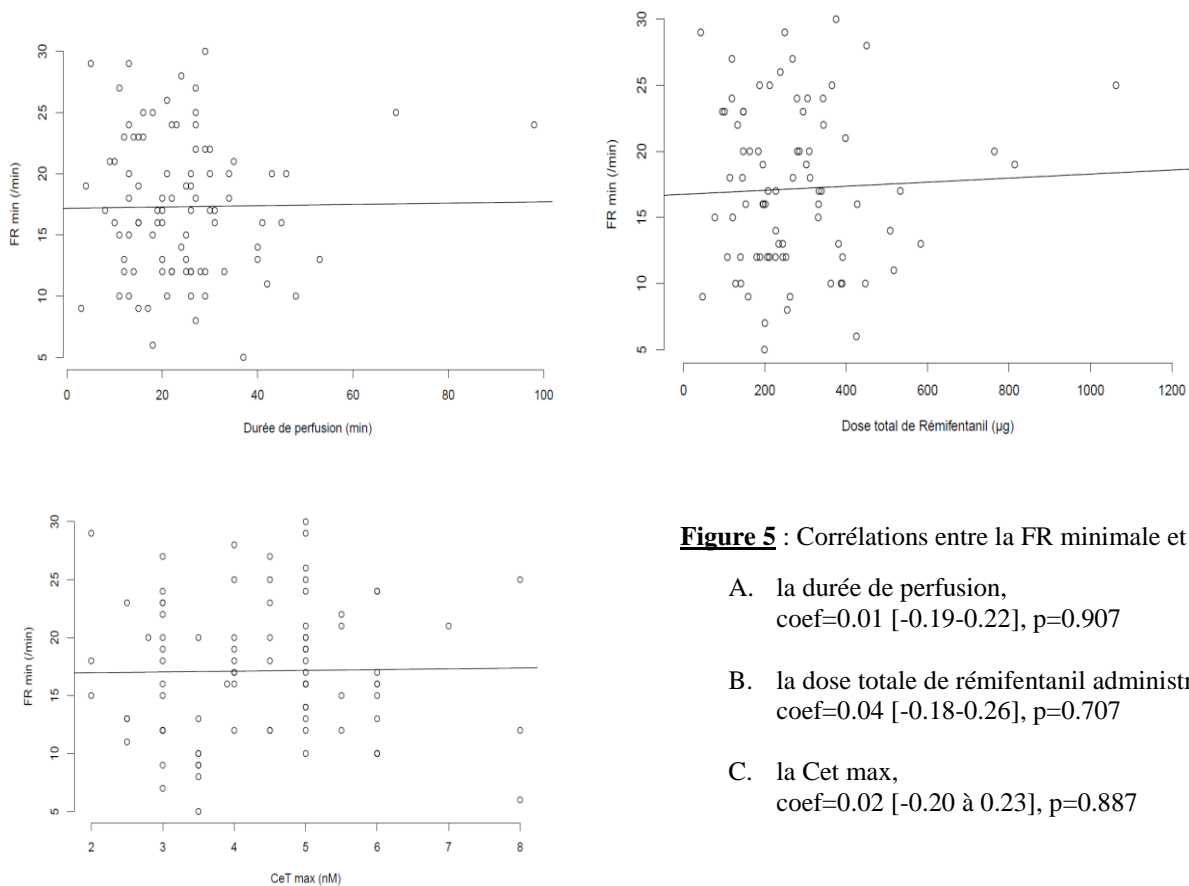


Figure 5 : Corrélations entre la FR minimale et

- A. la durée de perfusion,
coef=0.01 [-0.19-0.22], p=0.907
- B. la dose totale de rémifentanyl administrée,
coef=0.04 [-0.18-0.26], p=0.707
- C. la CeT max,
coef=0.02 [-0.20 à 0.23], p=0.887

Comparativement à leur valeur de référence, les débits d'oxygène délivrés au patient étaient plus élevés pendant la procédure (6L/min [3-9] vs 4L/min [2-4], p=0.001), mais étaient significativement plus bas 24 heures après le geste (2L/min [0-5] vs 4L/min [2-4], p=0,002).

Le lendemain de la procédure, 55% des patients nécessitaient moins d'oxygène qu'avant la procédure, 18% avaient vu leurs besoins augmenter. Six patients (6%) ont vu leur support ventilatoire augmenter dans les 24 heures suivant le geste : quatre d'entre eux, en ventilation spontanée sans support mécanique lors de la procédure, ont été intubés dans les 24 heures suivant le geste. Ils avaient tous nécessité une fibroscopie bronchique dans le cadre d'une aggravation clinique : une dans les suites d'un traumatisme thoracique avec volet costal, un du fait d'une ischémie mésentérique, un du fait d'une complication post opératoire d'une chirurgie thoracique, et le dernier dans un contexte de pneumopathie bilatérale hypoxémiante. Les trois premiers patients, opérés dans les 24 heures, n'étaient pas sevrés de la ventilation mécanique au moment du recueil. Il en était de même pour le patient intubé pour aggravation clinique de sa pneumopathie.

Trois patients ont nécessité l'introduction d'une oxygénothérapie humidifiée à haut débit. Dans tous les cas, une fibroscopie bronchique avait été réalisée dans le cadre d'une aggravation clinique respiratoire. Les patients étaient respectivement pris en charge pour un syndrome thoracique aigu, une pneumocystose pulmonaire hypoxémiante et une pneumopathie liée aux soins.

Certains patients ont vu leur support ventilatoire diminuer. Ainsi, 8 patients initialement sous VNI étaient sevrés à H24 et sous oxygénothérapie simple. Sur les 7 patients intubés au moment de la procédure, 4 étaient extubés à H24. Enfin, sur les 15 patients qui nécessitaient initialement une oxygénothérapie humidifiée à haut débit, 2 étaient sous oxygénothérapie simple et sevrés de l'oxygénothérapie à haut débit à H24.

3.4.3 Tolérance hémodynamique

Les patients ne présentaient pas d'instabilité hémodynamique à l'inclusion, à l'exception d'une patiente admise pour tamponnade péricardique qui nécessitait de faibles doses d'adrénaline ($0,15\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ soit $0,5\text{mg}/\text{h}$), rapidement sevrée après drainage. Le lendemain de la procédure, un traitement par noradrénaline avait été introduit chez deux patients ayant développé un état de choc septique. Dans les deux cas, la noradrénaline avait été introduite à distance de la procédure.

Aucune bradycardie n'a été constatée pendant la perfusion de rémifentanyl. La fréquence cardiaque minimale au cours de la procédure était de 93 ± 22 vs $98 \pm 20/\text{min}$ avant l'initiation de la sédation procédurale ($p=0,001$). Une heure après la fin de la procédure, elle était en moyenne de $94 \pm 20/\text{min}$, sans différence significative avec la fréquence cardiaque initiale ($p=0,054$).

Six patients (6%) ont présenté une hypotension artérielle, résolutive après remplissage vasculaire de 250mL, sans nécessité d'administration de vasopresseurs. La pression artérielle moyenne (PAM) minimale était de $85 \pm 16\text{mmHg}$ au cours du geste vs $92 \pm 15\text{mmHg}$ avant l'initiation de la sédation procédurale ($p=0,001$). Les patients conservaient une stabilité hémodynamique une heure après la procédure avec une PAM moyenne à $90 \pm 13\text{mmHg}$.

Figure 6 : Variations de la PAM et de la Fc durant la procédure et une heure après celle-ci. Durant la procédure, la valeur minimale était retenue.

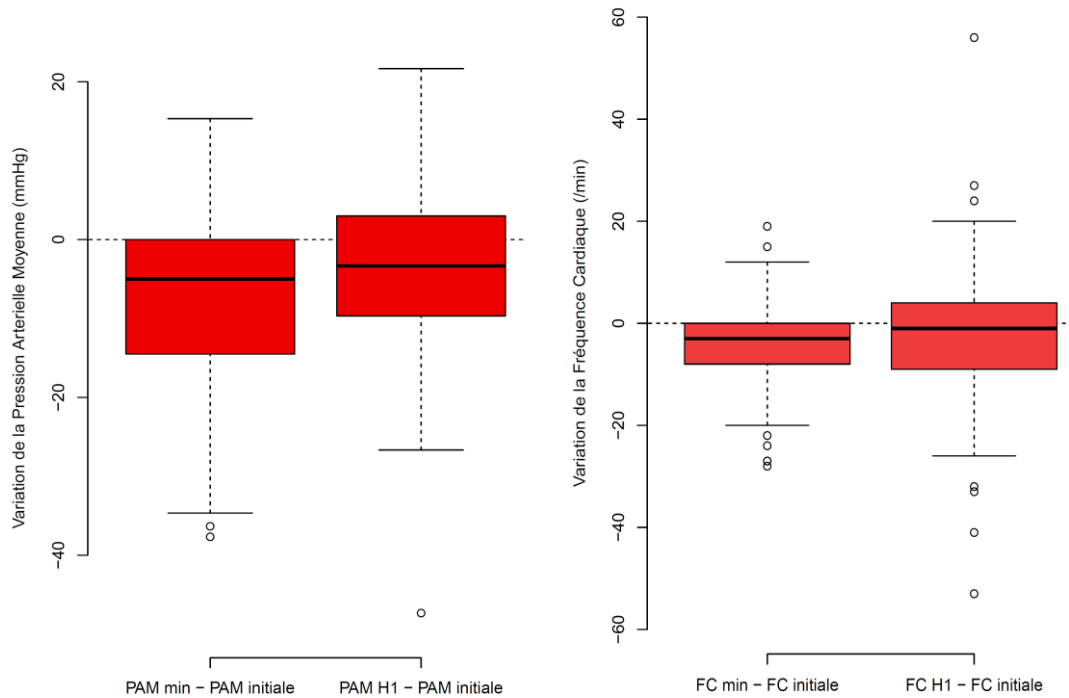


Tableau 3 : Paramètres physiologiques des patients inclus. Comparaison des valeurs minimale per procédure et des données une heure après la fin de la procédure (H1) par rapport aux valeurs de base.

Paramètres physiologiques avant, pendant et après la procédure					
	Avant	Minimale	p	H1	p
<i>Respiratoire</i>					
SpO2	97 [95-99]	94 [92-97]	0,001	97 [95-99]	0,172
FR	25 ± 6	17 ± 6	0,001	24 ± 6	0,008
<i>Hémodynamique</i>					
Fc	93 ± 15	85 ± 16	0,001	90 ± 13	0,032
PAM	97 ± 20	93 ± 22	0,001	94 ± 20	0,004

SpO2 : saturation en oxygène par oxymétrie de pouls, FR : fréquence respiratoire, Fc : fréquence cardiaque, PAM : pression artérielle moyenne, H1 : une heure après la fin de la procédure

3.5 Sédation

Chez les patients en ventilation spontanée l'OAAS minimal per procédure était de 3 [3-4], l'OAAS maximal était de 5 [4-5]. Deux patients ont présenté transitoirement une sédation dépassant les objectifs fixés (OAAS 1-2), sans retentissement clinique.

3.6 Confort et acceptabilité

Le score de Puchner a été évalué chez 71 patients, et on ne retrouvait pas de réaction d'inconfort chez 55% de ces patients. Des grimaces modérées étaient constatées dans 21% des cas, des grimaces importantes dans 10% des cas et une agitation chez 5 % des patients. La toux per procédure a été évaluée chez 62 des 72 patients ayant eu une fibroscopie bronchique. Parmi eux, 31% n'ont présenté aucun épisode de toux, 58% une toux modérée et 10% une toux importante.

Avant le geste, 74 patients ont évalué leur anxiété sur une échelle visuelle analogique, évaluation répétée une fois la sédation débutée et la concentration cible cérébrale de 2ng/ml atteinte, puis une heure après la procédure chez 49 patients. L'anxiété sous sédation était significativement plus basse que celle rapportée avant d'introduire le rémifentanil (4 [0-6] vs 3 [0-7], $p=0,022$). Une heure après la procédure, elle restait inférieure à l'anxiété ressentie initialement (6 [3-9], $p<0,001$).

Le vécu du geste a été évalué chez 64 patients : interrogés 24 heures après la procédure, 84.4% d'entre eux se souvenaient d'une grande partie ou de toute la procédure, 12% se souvenaient de peu de choses et 2.1% n'avaient aucun souvenir. La procédure sous rémifentanil avait été ressentie comme « confortable ou très confortable » dans 79% des cas, « peu confortable ou très inconfortable » dans 20% des cas. Un patient (1%) n'a su se prononcer. Aucune douleur n'avait été ressentie chez 62% des patients, une douleur « modérée » ou « supportable » ayant concerné respectivement 22% et 14% d'entre eux. Un patient (1%), hospitalisé pour détresse respiratoire aiguë dans un contexte de syndrome thoracique aigu, avait ressenti une douleur « insupportable », un (1%) n'avait pas su se prononcer. Enfin, 85% des patients se déclaraient prêts à refaire le geste dans les mêmes conditions si celui-ci s'avérait nécessaire.

Dans 50% des cas, le médecin en charge de l'acte de soin avait reporté son confort, côté sur une échelle visuelle analogique. Le confort médian des opérateurs était de 9 [8-10].

Tableau 4 : Evaluation du bien-être du patient avant et une heure après le geste : anxiété, douleur, dyspnée, confort.

EVA anxiété, douleur, dyspnée et confort des patients avant et une heure après la procédure					
	Avant	n	H1	n	p
Anxiété	6 [3-9]	77	3 [0-7]	47	<0,001
Douleur	0 [0-3]	60	0 [0-3]	46	0.690
Dyspnée	5 [1-7]	74	2 [0-5]	48	<0,001
Confort	5 [4-7]	66	2 [0-5]	29	0.100

4. Discussion

4.1 Résultats principaux

Cette étude démontre que l'utilisation du rémifentanil en AIVOC pour des procédures de réanimation est faisable sans nécessité de sédation ou analgésie complémentaires. De plus, cette technique ne semble pas pourvoyeuse de complications cliniques même en cas de défaillance respiratoire chez des patients en ventilation spontanée. Les conditions de réalisation des procédures ont vraisemblablement été optimisées par l'utilisation du rémifentanil en AIVOC avec un vécu de la procédure -auto-évaluée par les patients- positif, et des conditions d'examen jugées par l'opérateur comme majoritairement favorables.

4.2 A propos de la tolérance clinique

Peu d'effets secondaires ont été constatés. Les 7 épisodes de bradycardie ont tous été résolutifs avec une simple stimulation verbale et la diminution des objectifs de concentration de rémifentanil au site cible. La saturation en oxygène minimale per-procédure était statistiquement plus basse que la saturation initiale des patients. Il est cependant important de souligner deux points concernant ce résultat. D'une part, la désaturation per procédure constatée, significative sur le plan statistique, l'était peu sur le plan clinique, une saturation en oxygène à 94%, transitoire, restant acceptable et ne nécessitant pas d'intervention médicale spécifique. D'autre part, ces désaturations et l'augmentation transitoire des besoins en oxygène étaient probablement multifactorielles, induites par la sédation, mais également par la procédure elle-même. En effet, près de 76% des procédures étaient des fibroscopies vigiles. Divers travaux ont étudié les complications respiratoires de la fibroscopie bronchique depuis son introduction dans la pratique médicale dans les années 1960⁵⁰ et il est clairement établi que cet examen est pourvoyeur d'hypoxémie. En 1974, des prélèvements artériels réalisés sur 16 patients avant et au cours d'une fibroscopie bronchique vigile retrouvait une chute moyenne de la PaO₂ de 20mmHg au cours de l'examen.^{51,52} En 1978, les mêmes prélèvements réalisés sur 6 patients en ventilation spontanée sous oxygénothérapie simple retrouvaient une diminution de la PaO₂ de 128mmHg à 94mmHg pendant la procédure.⁵³ Dans une revue internationale examinant la littérature des 30 dernières années sur les complications liées aux fibroscopies bronchiques, l'hypoxémie compliquait jusqu'à 21% des procédures.⁵⁴ En hospitalisation conventionnelle⁵⁵ comme en réanimation⁵⁶, le risque respiratoire (désaturation, intubation oro-trachéale) est

fortement corrélé au statut respiratoire, l'insuffisance respiratoire chronique avec altération du volume expiratoire maximal seconde (VEMS) étant un facteur prédictif majeur de mauvaise tolérance de l'examen.

En outre, la majorité des procédures étaient motivées par un tableau d'aggravation respiratoire aiguë, et la fibroscopie avait dans 26% des cas un objectif thérapeutique (fibroaspiration, levée d'atélectasie). Ces désaturations pouvaient donc en partie être expliquées par la gravité du tableau clinique sous-jacent (pneumopathie aiguë, hémoptysie). Le lendemain de la procédure, nous avons constaté une diminution des besoins en oxygène chez les patients en ventilation spontanée. Cet effet était très probablement dû aux effets bénéfiques des fibroscopies qui constituaient la majeure partie des gestes, et des drainages pleuraux, moins nombreux. Nous n'avons constaté aucun épisode de dyspnée liée à une rigidité thoracique. Le mode d'administration en AIVOC, permettant d'atteindre une stabilité des concentrations plasmatiques en limitant les pics de concentration, diminue de fait le risque de survenue de cette complication classique mais peu fréquente des morphiniques, dépendante à la fois de la dose et de la vitesse d'administration.

La tolérance hémodynamique lors de la sédation était tout à fait acceptable chez des patients pourtant fragiles. Aucune bradycardie, effet secondaire attendu des opioïdes dont fait partie le rémifentanil, n'a été constatée. Le rémifentanil induit une dépression des nœuds sinusal et atrioventriculaire. Il augmente la période réfractaire du nœud sinusal ainsi que le temps de conduction sino atrial et la durée du cycle de Wenckebach.^{41,57} Différents travaux sur l'animal et chez l'homme attribuent au rémifentanil un impact sur le système nerveux autonome, l'efficacité de l'atropine en cas de bradycardie induite constituant un des arguments fort de cette hypothèse.^{58,59} Le rémifentanil aurait ainsi des effets propres sur la conduction intracardiaque, et sur la balance des systèmes sympathique et parasympathique. Plusieurs cas de bradycardie extrême ont été répertoriés avec une utilisation en débit massique ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$).^{60,61} Son administration en AIVOC, rendant possible une relative stabilité des concentrations plasmatiques en évitant les surdosages itératifs, permet de minimiser considérablement le risque d'apparition de cet effet secondaire dose-dépendant. Peu d'épisodes hypotensifs sont survenus, et ceux-ci étaient rapidement résolutifs après un simple remplissage vasculaire de 250mL de cristalloïdes. La PAM minimale per procédure était inférieure à la PAM initiale mais cette différence n'était pas pertinente d'un point de vue clinique, puisque les niveaux de pression artérielle restaient dans les objectifs habituellement admis ($>65\text{mmHg}$). Les patients de cette cohorte étaient stables sur le plan hémodynamique et présentaient au moment du geste une défaillance essentiellement respiratoire. Il serait intéressant d'évaluer la réalisation de

procédures douloureuses sous sédation vigile dans des contextes d'instabilité hémodynamique pour pouvoir extrapoler nos résultats à cette population particulière de malades.

4.3 Amélioration du vécu en réanimation

Nous avons cherché à évaluer la douleur et le confort ressentis par les patients au cours d'une procédure considérée comme douloureuse ou potentiellement inconfortable en l'absence de prise en charge analgésique adaptée. Cette évaluation subjective était proposée 24 heures après la procédure, à distance de l'anesthésie, au moyen d'un questionnaire simple qualitatif.⁶² La majorité des procédures ont été vécues comme « confortables » ou « très confortables ». La majorité des procédures étaient pourtant des fibroscopies bronchiques vigiles, connues pour générer de l'inconfort, y compris au décours de la procédure. L'innervation pulmonaire est riche mécanorécepteurs, récepteurs polymodaux comprenant les fibres C, et récepteurs J situés près des vaisseaux et sensibles à l'œdème interstitiel. L'agression pulmonaire que constitue l'endoscopie génère ainsi plusieurs stimuli à l'origine de l'inconfort. La douleur est d'abord nasopharyngée, avec des douleurs nasales chez environ 20% des patients et des douleurs pharyngées pour 40% des patients. L'obstruction de l'arbre bronchique par l'endoscope est ensuite à l'origine d'une diminution de la ventilation minute et d'une augmentation de la capnie, entraînant une sensation de dyspnée.¹⁰ La stimulation des récepteurs polymodaux trachéaux et bronchiques entraîne de plus une activation des muscles lisses à l'origine d'une toux réflexe. Au-delà de l'inconfort manifeste pour le patient, la toux diminue la qualité de l'examen et en augmente les risques, avec notamment un risque accru de lésion bronchique traumatique.

Différents travaux ont de ce fait évalué le bénéfice d'une sédation pour la réalisation de ces examens chez les patients en hospitalisation conventionnelle ou en ambulatoire. En 1999, Puntinati et al. ont mené une étude contrôlée sur 100 patients comparant la tolérance clinique de fibroscopies bronchiques vigiles sans ou avec sédation titrée par diazépam. Il n'y avait pas de différence de tolérance clinique entre les deux groupes. En revanche, il n'y avait aucun échec de procédure chez les patients sédatisés, alors que l'échec survenait dans 17% des cas dans le groupe contrôle.⁴⁹ En 2010, une étude espagnole, randomisée contrôlée, comparait chez 152 patients la fibroscopie réalisée sous sédation vigile par midazolam versus placebo. Le midazolam apportait un confort de prise en charge tant pour le patient recevant l'examen que pour le médecin le réalisant.⁶³ A contrario, dans une étude observationnelle réalisée dans un centre hospitalier indien réalisant couramment des fibroscopies bronchiques diagnostiques vigiles sans sédation, moins d'un tiers des patients se disaient prêt à refaire la procédure dans

les mêmes conditions.⁶⁴ Cette même démarche a été proposée pour la mise en place de cathéters veineux centraux. Dans une étude randomisée contrôlée portant sur 60 patients vigiles nécessitant la pose d'un cathéter veineux central avant une chirurgie programmée, la procédure était réalisée sous dexmedétomidine, fentanyl ou placebo. Le fentanyl et la dexmedétomidine permettaient d'améliorer le vécu du patient, le fentanyl ayant un meilleur effet analgésique et la dexmedétomidine apportant plus de confort global au cours de la procédure.⁶⁵

En réanimation, l'inconfort est fréquent et souvent majoré par les soins. Si nous savons actuellement que de nombreux actes médicaux et paramédicaux génèrent des douleurs, peu de travaux ont évalué le bénéfice de sédations de courtes durées pour la réalisation de gestes douloureux. En 2012, une étude pilote évaluait la tolérance du rémifentanyl en AIVOC pour la réalisation de fibroscopies bronchiques en réanimation. Quatorze patients en ventilation spontanée, sans signe de détresse respiratoire, avaient ainsi bénéficié d'une sédation vigile avec une tolérance clinique satisfaisante. Parmi eux, trois patients avaient nécessité l'augmentation transitoire de leur débit d'oxygène et deux patients avaient présenté une bradypnée avec une fréquence respiratoire < 12/min rapidement réversible après stimulation orale.¹² En 2017, le rémifentanyl était évalué sur une population de 39 patients vigiles, défaillants respiratoires, ayant eu un premier échec de fibroscopie bronchique en l'absence de sédation. La sédation vigile, en améliorant les conditions d'examen, permettait le succès de l'ensemble des procédures, sans instabilité respiratoire au décours pour 77% des patients. La majorité des patients déclaraient ne pas avoir ressenti d'inconfort.¹³

Ce résultat est d'autant plus satisfaisant qu'une anxiété était généralement présente avant le geste et qu'elle constitue un facteur de risque d'inconfort et de douleur procédurale.^{66,67} Enfin, le gain en confort, et en acceptabilité puisque plus de 80% des patients se disaient prêts à renouveler l'expérience si nécessaire, ne provenait pas d'une amnésie de l'épisode, la majorité des patients se souvenant de la procédure. Il s'agit là d'une propriété intéressante de la sédation-analgésie par AIVOC de rémifentanyl. Loin de soulager la personne, l'amnésie des faits à la suite d'un séjour en réanimation fait partie des facteurs de risque de survenue d'un syndrome de stress post-traumatique.⁶⁸ A titre d'exemple, le midazolam, benzodiazépine fréquemment utilisée en réanimation comme au bloc opératoire pour la sédation-analgésie, a un effet amnésiant affectant particulièrement la mémoire explicite, sans inhiber la mémoire implicite.⁶⁹ En d'autres termes, l'administration de midazolam conduit fréquemment à l'amnésie des faits, sans éteindre le souvenir du ressenti, des peurs, des angoisses, dont la compréhension future est d'autant plus difficile que le contexte, lui, n'est pas mémorisé. En permettant une analgésie sans

amnésie, le rémifentanyl s'inscrit ainsi parmi les molécules de choix pour la sédation vigile en réanimation.

4.4 Mesurer la subjectivité en réanimation

L'étude du « ressenti », soit ce qui est « éprouvé » par le patient, nécessite encore dans de nombreux domaines la création d'outils de mesure validés, fiables et généralisables. Si la psychiatrie s'appuie depuis plusieurs décennies sur l'utilisation de questionnaires comme références pour des mesures ou des diagnostics, la mesure de la subjectivité en médecine somatique en n'est pas toujours codifiée. L'intérêt particulier et relativement récent porté sur la qualité de vie dans les suites de la réanimation⁷⁰ a permis de mettre en évidence la fréquence des traumatismes psychiques dans les suites réanimatoires, et l'importance du souvenir et des souffrances vécues. L'évaluation de nos pratiques s'améliore sans cesse avec notamment la multiplication des consultations de suivi post-réanimation, au cours desquelles les souvenirs, les traumatismes, les avancées cliniques ou handicaps secondaires peuvent être évoqués et répertoriés. L'appréciation subjective de la qualité de vie, englobant les notions de bien-être physique, mental et social, jouit maintenant de questionnaires validés.^{71,72} Elle vient cependant tardivement, évalue les conséquences de l'hospitalisation. L'évaluation des variables subjectives en cours d'hospitalisation en réanimation est moins codifiée. Pour exemple, la notion de « confort », que nous avons utilisée, reste polysémique, dépendant notamment de la personne concernée. Son appréciation est donc complexe. Pourtant, une prise en charge adaptée nécessite avant tout une évaluation clinique juste.

Nous avons combiné pour ce travail différentes mesures d'auto et d'hétéro-évaluation réalisées avant, pendant et après la procédure. La plupart des soins réalisés ne permettaient pas une communication verbale du patient. L'évaluation du ressenti du patient était donc à l'appréciation du jugement clinique du médecin en charge. Le score de Puchner révélait que près de la moitié des patients présentaient des grimaces au cours de la procédure, alors que la majorité des patients disait avoir vécu la procédure dans des bonnes conditions. Les grimaces traduisaient-elles inconfort ? Cet élément traduit bien l'importance de l'utilisation et de la confrontation de plusieurs méthodes d'évaluation. Les paramètres physiologiques classiques du monitoring hémodynamique et respiratoire, objectifs et facilement quantifiables, sont de piètres indices lorsqu'il s'agit d'évaluer la douleur en réanimation.^{27,28} Les méthodes d'évaluation de la réponse sympathique pourraient à l'avenir améliorer l'évaluation et la prise en charge de la douleur du patient conscient non communicant. La pupillométrie, intéressante en anesthésie,

est peu adaptée au monitoring du patient vigile, et nécessite entre autres des conditions de luminosité stables pour être interprétable, conditions rarement réunies. La conductance électrodermale, simple d'utilisation mais en cours de développement, mesure la réponse sympathique exclusive et pourrait devenir un outil de choix pour l'évaluation de la douleur et de l'anxiété.⁷³

4.5 Le rémifentanil en réanimation

Le rémifentanil possède des caractéristiques le rendant intéressant pour les actes très courts comme prolongés. Sa demi-vie courte, et son absence d'accumulation au cours de la perfusion permettent une décroissance rapide des concentrations plasmatiques quelle que soit la durée d'administration (effet dit « on-off »). En cas de perfusion prolongée, l'AIVOC de rémifentanil permet une diminution rapide de l'effet mu sans risque de détresse respiratoire secondaire au relargage de la molécule accumulée dans l'organisme. Son métabolisme plasmatique et tissulaire indépendants des fonctions rénale et hépatique, fréquemment altérées en réanimation, en fait une molécule de choix pour l'analgésie d'actes douloureux des patients défaillants.

Nous avons constaté au cours de ce travail que l'adaptation des doses de rémifentanil aux réactions des patients aboutissaient à des cibles au site-effet élevées, similaires à celles utilisées pour l'intubation orotrachéale ou l'incision chirurgicale. Cela est concordant avec les résultats obtenus dans des études récentes portant sur l'utilisation du rémifentanil pour la réalisation de fibroscopies bronchiques en réanimation.^{12,13} C'est en revanche discordant avec l'idée selon laquelle les soins prodigués seraient générateurs d'inconfort ou de douleur de faible intensité. Il y a peut-être là un élément de réflexion sur l'évaluation de la douleur : serait-elle sous-estimée lors des soins de réanimation ? La douleur procédurale a été décrite selon un modèle multidimensionnel intégrant des variables sensorielles, mais également affectives et cognitives.⁷⁴ La douleur préexistante au geste, l'anxiété, les expériences vécues sont ainsi autant de facteurs pouvant influencer et augmenter la perception ultérieure de la douleur. Il est possible, d'autre part, que ces niveaux de perfusion aient été administrés du fait d'une surestimation de la souffrance. Nous n'avons en ce sens constaté que peu d'évènements liés à un surdosage, peu d'effets secondaires. Néanmoins, au cours du geste, le niveau de sédation était adapté aux réactions du patient, ce qui introduit de fait une subjectivité. L'hétéroévaluation est une tâche difficile, aucune échelle ne permettant à ce jour l'évaluation fiable et adéquate de l'ensemble des patients. Nous avons combiné différentes échelles d'évaluation pour limiter le

biais lié à l'utilisation d'un seul outil, et pour limiter les risques d'erreur de jugement. L'association de ces échelles à des mesures objectives de la douleur serait dans ce cadre une aide précieuse, mais les outils existants (Bis -index bispectral-, ANI -Analgesia Nociception Index-, réponse électrodermale), développés pour l'anesthésie sont actuellement peu adaptés à la sédation vigile.

L'utilisation de doses importantes de rémifentanil pose également le problème de l'hyperalgésie, phénomène bien connu avec l'utilisation d'opioïdes en périopératoire.⁷⁵ Les morphiniques, efficaces sur une grande partie des douleurs aiguës per et post-opératoires, entraînent des phénomènes de sensibilisation centrale dépendants de la dose administrée et du temps d'administration. Ceux-ci vont contrecarrer l'effet initial analgésique et entraîner un effet pro-hyperalgésique. Ils sont également responsables de la tolérance induite par la consommation de morphiniques.⁷⁶ Nous avons considéré les douleurs induites par les procédures de soin peu à risque d'entraîner des phénomènes d'hyperalgésie à long terme. En effet le cas majoritaire dans notre travail de la fibroscopie bronchique est typiquement un acte inconfortable sans douleur secondaire à l'issue de la procédure. Il n'en est pas de même avec les soins d'escarres ou la pose de drains thoraciques, procédures entraînant un délabrement parfois important, la nécessité d'une incision, la lésion de nerfs périphériques. Il serait donc intéressant, pour de telles procédures, d'évaluer l'impact à court et long termes de l'analgésie par opioïdes.

4.6 Limites

Cette étude, bien que démontrant un intérêt certain de l'utilisation du rémifentanil en AIVOC pour la sédation procédurale, ne peut être généralisée à l'ensemble des services de réanimation. Il s'agissait d'une étude monocentrique observationnelle de soins courants, réalisée dans un centre référent pour l'hémoptysie, doté d'un service de chirurgie thoracique. La majorité de nos patients présentaient une défaillance respiratoire isolée, peu souffraient de défaillance hémodynamique ce qui ne permet pas de généraliser nos résultats à l'ensemble des patients hospitalisés en réanimation. Les complications aiguës des morphiniques étant avant tout respiratoires, l'évaluation de la tolérance chez ces patients reste très intéressante. D'autre part, les équipes médicale et paramédicale étaient formées à l'utilisation du rémifentanil en AIVOC, dans un service où l'accessibilité à la technique est excellente. La maîtrise et l'utilisation fréquente de ce système de perfusion permet d'en faire une utilisation plus fine et de diminuer le risque d'erreur de prescription ou d'administration.

La plupart des actes évalués étaient des fibroscopies bronchiques, l'analyse des données recueillies ne retrouvant cependant pas de différence significative entre les patients ayant nécessité une fibroscopie bronchique et les autres. Les ETO, endoscopies digestives, drainages et pansements d'escarres représentant un nombre d'actes limité, la comparaison de ce groupe hétérogène avec celui des fibroscopies bronchiques n'a pas la puissance nécessaire pour affirmer ou infirmer une différence des populations incluses. L'extrapolation de nos résultats à la réalisation d'autres actes de soin douloureux mériterait une évaluation spécifique.

La durée de suivi était limitée à 24 heures. L'impact à plus long terme de notre protocole de sédation est donc inconnu. La survenue d'une complication respiratoire ou hémodynamique plus de 24 heures après l'épisode est peu probable. En revanche, en cas de soins entraînant un risque de douleur chronique (pose de drain thoracique, soins d'escarres...), la question de l'hyperalgésie induite par les morphiniques demeure et mériterait une évaluation avec un suivi à plus long terme.

Nous n'avons pas constitué de groupe contrôle sans sédation-analgésie, car la sédation par rémifentanyl dans notre service faisait partie de la prise en charge usuelle des soins douloureux, et il nous semblait non éthique de modifier cette pratique dans un but de recherche clinique.

Enfin, nous avons constaté des données manquantes, notamment dans l'évaluation du ressenti des patients à H1 et à H24. Ceci reflète bien les difficultés rencontrées dans l'évaluation du ressenti des patients, dont l'état de conscience et la capacité à répondre à de tels questionnaires peuvent être fluctuants, altérés par de nombreux éléments. Quand cela est possible, l'évaluation de nos pratiques cliniques est indispensable. Cette démarche constitue le premier pas vers l'amélioration de la qualité des soins prodigués.

4.7 Perspectives

Nous avons mené un projet de prise en charge de la douleur en réanimation, au cours d'actes de soin indispensables mais jugés inconfortables par les patients. La prise en compte de la douleur et son soulagement permettait d'améliorer le vécu du patient, sans surrisque clinique, et d'améliorer l'expérience du soignant.

De nombreux actes de soin quotidiens, tels la gazométrie artérielle, examen classique chez le patient instable, engendrent de la douleur, souvent insuffisamment traitée. « Et ça fait très mal, les « gaz du sang », ça fait vraiment très mal. Et vous vous interrogez, y aura-t-il une fin à cela ? ». Ces quelques paroles issues de *La traversée*,⁷⁷ témoignage de Philippe Labro à l'issue de son hospitalisation en réanimation, nous rappellent à la réalité du patient, conscient ou non. Aux médecins, aux équipes soignantes, d'en améliorer l'expérience. Nous avons actuellement les moyens de soulager la plupart des souffrances. L'effet sédatif des morphiniques, redouté en contexte instable, est en balance constante avec l'effet antalgique recherché. L'AIVOC est une technique efficace, d'utilisation facile, permettant un contrôle fin des concentrations plasmatiques et l'obtention de niveaux de sédation juste nécessaires, adaptés aux situations cliniques et aux patients.

La sédation vigile en réanimation est-elle généralisable à l'ensemble des actes de soin douloureux ? Cette démarche est-elle acceptable dans l'ensemble des situations cliniques ? Si la tolérance hémodynamique et respiratoire du rémifentanil en AIVOC était bonne, les techniques de sédation vigile en réanimation nécessitent encore une validation dans des populations plus larges de patients, incluant notamment les plus instables.

6. Conclusion

Le rémifentanil administré en AIVOC pour la réalisation de soins douloureux en réanimation est une méthode de sédation vigile efficace et sûre, y compris en situation d'instabilité respiratoire chez des patients non intubés. La réanimation, véritable marathon pour le patient défaillant, est source d'anxiété, d'inconfort et de douleur. Au-delà de l'état clinique sous-jacent, les soins quotidiens prodigués, pourtant si nécessaires à la prise en charge, sont fréquemment douloureux. L'amélioration des techniques d'anesthésie permet actuellement la réalisation d'une sédation-analgésie titrée, faiblement dépressive sur le plan cardiovasculaire et hémodynamique, accessible aux patients les plus fragiles. Un défaut de prise en charge de la douleur est aujourd'hui inacceptable au regard des moyens dont nous disposons pour améliorer l'expérience du patient hospitalisé.

Nous avons montré que la sédation au rémifentanil en AIVOC était faisable en réanimation pour la réalisation d'actes de soins douloureux, qui étaient pour la majeure partie des fibroscopies bronchiques. Il nous semble maintenant indispensable de nous donner les moyens de généraliser cette pratique, en évaluant des méthodes de sédation pour l'ensemble des patients et des gestes inconfortables, qui, nous l'espérons, deviendront des situations rares dans les réanimations de demain.

Bibliographie

1. Le serment d'Hippocrate | Conseil National de l'Ordre des Médecins. Available at: <https://www.conseil-national.medecin.fr/le-serment-d-hippocrate-1311>.
2. Slutsky, A. S. History of Mechanical Ventilation. From Vesalius to Ventilator-induced Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med* **191**, 1106–1115 (2015).
3. *LOI n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. 2002-303* (2002).
4. *Code de la santé publique - Article L1110-5. Code de la santé publique L1110-5*,
5. Chanques, G. *et al.* A Prospective Study of Pain at Rest: Incidence and Characteristics of an Unrecognized Symptom in Surgical and Trauma versus Medical Intensive Care Unit Patients. *Anesthes* **107**, 858–860 (2007).
6. Puntillo, K. A. *et al.* Pain behaviors observed during six common procedures: Results from Thunder Project II*: *Critical Care Medicine* **32**, 421–427 (2004).
7. Puntillo, K. A. *et al.* Determinants of Procedural Pain Intensity in the Intensive Care Unit: The European Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 131126070246006 (2013). doi:10.1164/rccm.201306-1174OC
8. Payen, J.-F., Bosson, J.-L., Chanques, G., Mantz, J. & Labarere, J. Pain assessment is associated with decreased duration of mechanical ventilation in the intensive care unit. *Anesthesiology* **111**, 1308–1316 (2009).
9. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain* **6**, 249 (1979).
10. Diette, G. B. *et al.* Quality assessment through patient self-report of symptoms pre-fiberoptic and post-fiberoptic bronchoscopy. *Chest* **114**, 1446–1453 (1998).
11. Greig, J. H. *et al.* sedation for fibre optic bronchoscopy. *Resp Med* **89**, 53–56 (1995).
12. Chalumeau-Lemoine, L. *et al.* Flexible fiberoptic bronchoscopy and remifentanyl target-controlled infusion in ICU: a preliminary study. *Intensive Care Medicine* **39**, 53–58 (2013).
13. Rezaiguia-Delclaux, S. *et al.* Fiber optic bronchoscopy and remifentanyl target-controlled infusion in critically ill patients with acute hypoxaemic respiratory failure: A descriptive study. *Anaesth Crit Care Pain Med* **36**, 273–277 (2017).
14. Myhren, H., Ekeberg, O., Toien, K., Karlsson, S. & Stokland, O. Posttraumatic stress, anxiety and depression symptoms in patients during the first year post intensive care unit discharge. *Crit Care* **14**, R14 (2010).
15. Huskisson, E. C. Catecholamine excretion and pain. *Br J Clin Pharmacol* **1**, 80–82 (1974).
16. Jänig, W. Autonomic reactions in pain: *Pain* **153**, 733–735 (2012).

17. Beattie, W. S., Badner, N. H. & Choi, P. Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: a meta-analysis. *Anesth. Analg.* **93**, 853–858 (2001).
18. Bonnet, F. & Marret, E. Postoperative pain management and outcome after surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* **21**, 99–107 (2007).
19. Beaussier, M., Genty, T., Lescot, T. & Aissou, M. Influence of pain on postoperative ventilatory disturbances. Management and expected benefits. *Ann Fr Anesth Reanim* **33**, 484–486 (2014).
20. Barr, J. & Pandharipande, P. P. The Pain, Agitation, and Delirium Care Bundle: Synergistic Benefits of Implementing the 2013 Pain, Agitation, and Delirium Guidelines in an Integrated and Interdisciplinary Fashion. *Critical Care Medicine* **41**, S99–S115 (2013).
21. Guirimand, F. & Le Bars, D. Physiologie de la nociception. *Ann Fr Anesth Reanim* **15**, 1048–1079 (1996).
22. Woolf, C. J. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain: *Pain* **152**, S2–S15 (2011).
23. Strulov, L. *et al.* Pain Catastrophizing, Response to Experimental Heat Stimuli, and Post-Cesarean Section Pain. *The Journal of Pain* **8**, 273–279 (2007).
24. Davidson, J. E., Harvey, M. A., Bemis-Dougherty, A., Smith, J. M. & Hopkins, R. O. Implementation of the Pain, Agitation, and Delirium Clinical Practice Guidelines and Promoting Patient Mobility to Prevent Post-Intensive Care Syndrome: *Critical Care Medicine* **41**, S136–S145 (2013).
25. Brennan, F., Carr, D. B. & Cousins, M. Pain Management: A Fundamental Human Right: *Anesthesia & Analgesia* **105**, 205–221 (2007).
26. Arroyo-Novoa, C. M. *et al.* Pain related to tracheal suctioning in awake acutely and critically ill adults: A descriptive study. *Intensive and Critical Care Nursing* **24**, 20–27 (2008).
27. Gélinas, C. & Arbour, C. Behavioral and physiologic indicators during a nociceptive procedure in conscious and unconscious mechanically ventilated adults: similar or different? *J Crit Care* **24**, 628.e7–17 (2009).
28. Young, J., Siffleet, J., Nikoletti, S. & Shaw, T. Use of a Behavioural Pain Scale to assess pain in ventilated, unconscious and/or sedated patients. *Intensive Crit Care Nurs* **22**, 32–39 (2006).
29. Payen, J. F. *et al.* Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit. Care Med.* **29**, 2258–2263 (2001).
30. Barr, J. *et al.* Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit: *Critical Care Medicine* **41**, 278–280 (2013).
31. Egan, T. D. *et al.* The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* **79**, 881–892 (1993).

32. Hoke, J. F. *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in persons with renal failure compared with healthy volunteers. *Anesthesiology* **87**, 533–541 (1997).
33. Case, J., Khan, S., Khalid, R. & Khan, A. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. *Crit Care Res Pract* **2013**, 479730 (2013).
34. Md Ralib, A. & Mat Nor, M. B. Acute kidney injury in a Malaysian intensive care unit: Assessment of incidence, risk factors, and outcome. *J Crit Care* **30**, 636–642 (2015).
35. Westmoreland, C. L., Hoke, J. F., Sebel, P. S., Hug, C. C. & Muir, K. T. Pharmacokinetics of Remifentanyl (GI87084B) and Its Major Metabolite (GI90291) in Patients Undergoing Elective Inpatient Surgery. *Anesthes* **79**, 893–903 (1993).
36. Moreau, R. Acute-on-chronic liver failure: a new syndrome in cirrhosis. *Clin Mol Hepatol* **22**, 1–6 (2016).
37. Dershwitz, M. *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology* **84**, 812–820 (1996).
38. Çoruh, B., Tonelli, M. R. & Park, D. R. Fentanyl-Induced Chest Wall Rigidity. *CHEST* **143**, 1145–1146 (2013).
39. Fahnenstich, H., Steffan, J., Kau, N. & Bartmann, P. Fentanyl-induced chest wall rigidity and laryngospasm in preterm and term infants. *Crit. Care Med.* **28**, 836–839 (2000).
40. Ackerman, W. E., Phero, J. C. & Theodore, G. T. Ineffective Ventilation During Conscious Sedation Due to Chest Wall Rigidity After Intravenous Midazolam and Fentanyl. *Anesth Prog* **37**, 46–48 (1990).
41. Del Blanco Narciso, B. B., Jimeno Fernandez, C., Almendral Garrote, J., Anadon Baselga, M. J. & Zaballos Garcia, M. Effects of remifentanyl on the cardiac conduction system. Our experience in the study of remifentanyl electrophysiological properties. *Curr. Pharm. Des.* **20**, 5489–5496 (2014).
42. Kroger-Thiemer, European journal of pharmacology 4 (1968) 317-324. North-Holland publishing comp., amsterdam.
43. Minto, C. F., Schnider, T. W. & Shafer, S. L. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. II. Model application. *Anesthesiology* **86**, 24–33 (1997).
44. Minto, C. F. *et al.* Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development. *Anesthesiology* **86**, 10–23 (1997).
45. Billard, V., Cazalaà, J. B., Servin, F. & Viviani, X. [Target-controlled intravenous anesthesia]. *Ann Fr Anesth Reanim* **16**, 250–273 (1997).
46. Billard, V. Anesthésie à objectif de concentration intraveineuse (AIVOC) et inhalée (AINOC). 16

47. De Castro, V., Godet, G., Mencia, G., Raux, M. & Coriat, P. Target-controlled infusion for remifentanyl in vascular patients improves hemodynamics and decreases remifentanyl requirement. *Anesthesia & Analgesia* **96**, 33–38 (2003).
48. Breen, D. *et al.* Offset of pharmacodynamic effects and safety of remifentanyl in intensive care unit patients with various degrees of renal impairment. *Critical Care* **8**, R21 (2003).
49. Putinati, S., Ballerin, L., Corbetta, L., Trevisani, L. & Potena, A. Patient Satisfaction With Conscious Sedation for Bronchoscopy. *Chest* **115**, 1437–1440 (1999).
50. Sheldon, R. L. Flexible fiberoptic bronchoscopy. *Prim. Care* **12**, 299–315 (1985).
51. Albertini, R. E., Harrell, J. H., Kurihara, N. & Moser, K. M. Arterial hypoxemia induced by fiberoptic bronchoscopy. *JAMA* **230**, 1666–1667 (1974).
52. Albertini, R., Harrel, J. H. & Moser, K. M. Hypoxemia during Fiberoptic Bronchoscopy. *Chest* **65**, 117 (1974).
53. Lindholm, C.-E., Oilman, B., Snyder, J. V., Millen, E. G. & Grenvik, A. Cardiorespiratory Effects of Flexible Fiberoptic Bronchoscopy in Critically III Patients. *Chest* **74**, 362–368 (1978).
54. Geraci, G. *et al.* [Complication of flexible fiberoptic bronchoscopy. Literature review]. *Ann Ital Chir* **78**, 183–192 (2007).
55. Jones, A. M. & O’Driscoll, R. Do All Patients Require Supplemental Oxygen During Flexible Bronchoscopy? *Chest* **119**, 1906–1909 (2001).
56. Cracco, C. *et al.* Safety of performing fiberoptic bronchoscopy in critically ill hypoxemic patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Medicine* **39**, 45–52 (2013).
57. Zaballo, M. *et al.* Cardiac electrophysiological effects of remifentanyl: study in a closed-chest porcine model. *British Journal of Anaesthesia* **103**, 191–198 (2009).
58. Shinohara, K., Aono, H., Unruh, G. K., Kindscher, J. D. & Goto, H. Suppressive effects of remifentanyl on hemodynamics in baro-denervated rabbits. *Can J Anesth* **47**, 361–366 (2000).
59. Fattorini, F. *et al.* Effects of remifentanyl on human heart electrical system. *MINERVA ANESTESIOLOGICA* **69**, 7 (2003).
60. Reid, J. E. & Mirakhur, R. K. Bradycardia after administration of remifentanyl. *British Journal of Anaesthesia* **84**, 422–423 (2000).
61. DeSouza, G., Lewis, M. C. & TerRiet, M. F. Severe Bradycardia after Remifentanyl. *Anesthes* **87**, 1019–1020 (1997).
62. Gonzalez, R., De-La-Rosa-Ramirez, I., Maldonado-Hernandez, A. & Dominguez-Cherit, G. Should patients undergoing a bronchoscopy be sedated? *Acta Anaesthesiol Scand* **47**, 411–415 (2003).

63. Cases Viedma, E. *et al.* [A randomised study of midazolam for sedation in flexible bronchoscopy]. *Arch. Bronconeumol.* **46**, 302–309 (2010).
64. De, S. Assessment of patient satisfaction and lidocaine requirement during flexible bronchoscopy without sedation. *J Bronchology Interv Pulmonol* **16**, 176–179 (2009).
65. Gao, Y. *et al.* Effect of dexmedetomidine and midazolam for flexible fiberoptic bronchoscopy in intensive care unit patients. *Medicine (Baltimore)* **96**, (2017).
66. Yıldırım, F., Özkaya, Ş. & Yurdakul, A. S. Factors affecting patients' comfort during fiberoptic bronchoscopy and endobronchial ultrasound. *J Pain Res* **10**, 775–781 (2017).
67. Barlési, F. *et al.* [Tolerance of fiberoptic bronchoscopy by self-administered questionnaire: in the words of the patients]. *Rev Mal Respir* **20**, 335–340 (2003).
68. Granja, C. *et al.* Understanding posttraumatic stress disorder-related symptoms after critical care: The early illness amnesia hypothesis*: *Critical Care Medicine* **36**, 2801–2809 (2008).
69. Hirshman, E., Passannante, A. & Arndt, J. Midazolam amnesia and conceptual processing in implicit memory. *J Exp Psychol Gen* **130**, 453–465 (2001).
70. Leplège, A. & Hunt, S. The problem of quality of life in medicine. *JAMA* **278**, 47–50 (1997).
71. Bergner, M., Bobbitt, R. A., Carter, W. B. & Gilson, B. S. The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. *Med Care* **19**, 787–805 (1981).
72. McHorney, C. A., Ware, J. E. & Raczek, A. E. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* **31**, 247–263 (1993).
73. Günther, A. C. *et al.* Pain rather than induced emotions and ICU sound increases skin conductance variability in healthy volunteers. *Acta Anaesthesiol Scand* **60**, 1111–1120 (2016).
74. Puntillo, K. A. *et al.* Patients' perceptions and responses to procedural pain: results from Thunder Project II. *Am. J. Crit. Care* **10**, 238–251 (2001).
75. Fletcher, D. & Martinez, V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth* **112**, 991–1004 (2014).
76. Guignard, B. *et al.* Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* **93**, 409–417 (2000).
77. Labro, P. *La traversée*. Editions Gallimard (1996).

Annexe I : Echelles de sédation

Richmond Agitation and Sedation Scale

Richmond Agitation and Sedation Scale		
RASS	Description	Score
Combatif	Violent, danger pour le personnel	+4
Très agité	Agressif, tente de retirer la sonde d'intubation	+3
Agité	Agitation motrice, lutte contre le respirateur	+2
Nerveux	Anxieux, mouvements non agressifs	+1
Calme		0
Somnolent	Eveil à l'appel, contact visuel > 10 secondes	-1
Sédation légère	Bref réveil à l'appel, contact visuel < 10 secondes	-2
Sédation modérée	Ouverture des yeux à l'appel, pas de contact	-3
Sédation profonde	Pas de réponse à l'appel, ouverture des yeux à la stimulation physique	-4
Non réveillable	Pas de réponse à la stimulation verbale ou physique	-5

Observer's Assessment of Alertness/Sedation score

Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale				
Score	Réactivité	Parole	Expression faciale	Regard
5	Réagit rapidement à l'appel	Normale	Normale	Clair, pas de ptosis
4	Réaction léthargique à l'appel	Ralentie, voix basse	Relâchée	Vitreux ou ptosis léger
3	Réaction seulement lors d'un appel répété et/ou avec une voix forte	Voix ralentie, pâteuse	Relâchement marqué (chute de la mâchoire)	Vitreux et ptosis marqué
2	Réaction seulement à la stimulation physique	Peu de mots compréhensibles		
1	Pas de réaction			

Niveau desédation défini par la somme des scores de réactivité, parole, expression faciale et regard
Pas de sédation : 20/20

Annexe II : Behavioural Pain Scale (BPS)

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

Behavioural Pain scale (BPS)

Annexe III : Apprécier le niveau de vigilance, Score de Glasgow

Score de Glasgow			
Ouverture des yeux	Réponse verbale	Réponse motrice	Score
Spontanée	Normale	Normale, obéit à la demande	1
A la voix	Incompréhensible	Orientée à la douleur	2
A la douleur	Inappropriée	Evitement	3
Aucune	Inintelligible	Flexion	4
	Aucune	Extension	5
		Aucune	6

Niveau de vigilance obtenu en additionnant les scores des réponses oculaire, verbale, et motrice
Normal : 15
Confusion : 13
Coma : < 8

Annexe IV: Evaluation du confort au cours de la fibroscopie bronchique

Score de Puchner

Réaction lors du passage de l'endoscope dans les fosses nasales

- 1 Pas de réaction
 - 2 Grimaces modérées
 - 3 Grimaces importantes
 - 4 Agitation
-

Toux durant la procédure

Quantification de la toux

- 1 Pas de Toux
 - 2 Toux modérée
 - 3 Toux importante
-

Annexe V : Feuille de recueil simplifiée

--

Feuille de recueil

Poids:

Taille:

	Avant geste	Après geste
FiO2 ou Débit O2		
Volume courant		
Aide inspiratoire		
Peep		
CO2 expiré		

	Avant geste	Pendant Geste		Après geste
		Min	Max	
Fréquence cardiaque				
Pression artérielle				
Fréquence respiratoire				
Saturation pulsée en O2				
Score dePuchner				
RASS				
Toux				

Heure de début de geste:

Heure de fin de geste:

Heure Début AIVOC:

Heure Arrêt AIVOC:

Durée totale de l'AIVOC (du début jusqu'à cible=1ng/mL):

Cible max:

Confort opérateur (1-10)

Patient	H1	H24
Douleur (ENS 1-10)		
Dyspnée (ENS (1-10)		
Score de Gonzales		
Acceptabilité		

Annexe VI : Feuille de recueil détaillée

Analgésie par AIVOC de Rémifentanyl

temps (min)	avant geste	2	4	6	10	12	14	16	18	20
O2										
RASS										
Puchner										
Toux										
FR										
SpO2										
FC										
PA										
[Rémi]										
modif										

temps (min)	22	24	26	28	30	32	34 arrêt de perfu + 10 min	+ 1h
O2								
RASS								
Puchner								
Toux								
FR								
SpO2								
FC								
PA								
[Rémi]								
modif								

Dose totale

opérateur

Durée de perfusion

Commentaire

Annexe VII : Accord du comité de protection de personnes

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES

ILE DE FRANCE V

Hôpital Saint-Antoine - 184 rue du Faubourg Saint-Antoine - 75012 PARIS

Président :

J.J. BOFFA

Vice-Président :

A. KURTZ

Secrétaire général :

V.G. LEVY

Secrét. général adjoint :

F. BERGIER-DESCOMBES

Trésorier :

A. OLYMPIE

Trésorier Adjoint

A. ROUSSEAU

tel : 01 49 28 20 25

fax : 01 49 28 20 46

cpp.iledefrance5@sat.aphp.fr

Paris, le 4 novembre 2014

Monsieur le Dr TÀI PHAM
Service de réanimation médico-chirurgicale
Pôle TVAR
Hôpital Tenon

Projet de recherche biomédicale enregistré sous le numéro : 14983

Le Comité a été saisi le 18 septembre 2014 d'une demande de projet de recherche médicale suivant :

Gestion des gestes associés à de l'inconfort ou de la douleur en réanimation : Etude observationnelle monocentrique.

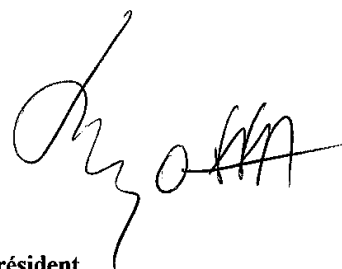
Promoteur :

Investigateur : Dr TÀI PHAM

Le Comité a examiné les informations relatives à ce projet lors de la séance du mardi 4 novembre 2014.

Les rapporteurs mandatés étaient : Mr TAULERA

Le Comité a adopté la décision suivante : AVIS FAVORABLE



Le Président
Jean Jacques BOFFA

Annexe VI : Permis d'imprimer

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Margot Caron

Intérêt d'une sédation vigile par Rémifentanil pour la réalisation d'actes de soin
douloureux en réanimation

Introduction : En réanimation, les procédures de soin sont une source majeure de douleur et d'inconfort. Notre objectif était d'évaluer la faisabilité et la tolérance d'une sédation vigile par rémifentanil en anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC), pour la réalisation d'actes douloureux en réanimation.

Matériels et méthodes : Etude de soins courants monocentrique, prospective et observationnelle, chez des patients nécessitant un acte de soin potentiellement douloureux réalisé sous sédation vigile. Conformément aux pratiques de service, le rémifentanil était utilisé en AIVOC sous monitoring rapproché et adapté aux réactions du patient. L'objectif principal était le succès de la procédure sans recours à une analgésie supplémentaire. Les objectifs secondaires étaient la tolérance clinique, le confort du patient et celui du médecin réalisant le geste.

Résultats : De mai 2014 à décembre 2015, 95 patients ont été inclus, dont 76% pour une fibroscopie bronchique. Les autres gestes étaient des endoscopies digestives (11%), drainages thoraciques (10%), échographies trans-oesophagiennes (5%), et soins d'escarres (2%). L'objectif principal a été atteint chez 94% des patients. Aucun effet secondaire grave n'a été constaté. La procédure avait été ressentie comme « confortable ou très confortable » par 76% des patients. Sur une échelle visuelle analogique allant de 0 à 10, le confort médian des opérateurs était de 9 [8-10].

Conclusion : La sédation vigile par rémifentanil en AIVOC pour la réalisation d'actes de soin douloureux en réanimation est faisable sans recours à une sédation ou analgésie complémentaire et bien tolérée sur le plan clinique.

Mots-Clefs : Soins de réanimation, Douleur, Sédation consciente, Anesthésie intraveineuse

Remifentanil Target-controlled infusion for ICU procedures generating pain or
discomfort

Introduction: Procedural pain is frequent in intensive care unit. Our objective was to evaluate the feasibility and tolerance of a vigil sedation using Remifentanil target-controlled infusion (TCI), to perform procedures known to be painful in intensive care.

Material and Methods: This monocentric, prospective and observational study of routine care was conducted in patients requiring a potentially painful medical care procedure performed with vigil sedation. In accordance with the intensive care unit practices, Remifentanil TCI was used under close monitoring and adapted to the patient's reactions. The main objective was the success of the procedure without additional analgesia. The secondary objectives were the clinical tolerance, the patient's and the physician's comfort during the act/performing the procedure.

Results: From May 2014 to December 2015, 95 patients were included, 76% of them underwent fiberoptic bronchoscopy. The other procedures were digestive endoscopies (11%), thoracic drainage (10%), trans-oesophageal echocardiograms (5%), and pressure ulcers cares (2%). The main objective was achieved in 94% of the patients. No severe side effect were reported. The procedure was experienced as "comfortable or very comfortable" by 76% of the patients. On a visual analogical scale from 0 to 10, the median [IQR] comfort of the physician was rated 9 [8-10].

Conclusion: Remifentanil-TCI administered to perform potentially painful care procedures in the intensive care is feasible without rescue analgesics or sedative drugs and displays a safe clinical tolerance.

Key words: Critical Care, Pain, Conscious sedation, Intravenous anesthesia