

Évaluation de l'efficacité de la sédation par isoflurane inhalé chez des patients en réanimation chirurgicale au CHU de Rouen : une étude rétrospective

Étienne Allard

► **To cite this version:**

Étienne Allard. Évaluation de l'efficacité de la sédation par isoflurane inhalé chez des patients en réanimation chirurgicale au CHU de Rouen : une étude rétrospective. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03026105

HAL Id: dumas-03026105

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03026105>

Submitted on 26 Nov 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.

UFR DE SANTE DE ROUEN NORMANDIE

ANNEE 2020

N°

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'État)

Par

Etienne ALLARD

Né le 12 octobre 1990 à Verdun

Présentée et soutenue publiquement le 23 octobre 2020

Evaluation de l'efficacité de la sédation par isoflurane inhalé chez des patients en réanimation chirurgicale au CHU de Rouen : une étude rétrospective

Evaluation of the effectiveness of sedation by inhaled isoflurane in patients in a surgical intensive care unit at Rouen University Hospital: a retrospective study

PRESIDENT DE JURY : Professeur Bertrand DUREUIL

DIRECTEUR DE THESE : Docteur Philippe GOUIN

MEMBRES DU JURY : Professeur Vincent COMPERE

Professeur Benoit VEBER

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020
U.F.R DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition

Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>surnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie

Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>surnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique

Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel MOUHJIR	Parasitologie
M. Maxime GRAND	Bactériologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla SALHI	Pharmacognosie
------------------------	----------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale
Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal BOULET	UFR	Médecine générale
Mme Laëtitia BOURDON	UFR	Médecine Générale
Mr Emmanuel HAZARD	UFR	Médecine Générale
Mme Lucile PELLERIN	UFR	Médecine générale

<h3>ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS</h3>

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances.

Je ne prolongerai pas abusivement les agonies.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. »

PREAMBULE

Le projet initial de notre travail de thèse était de réaliser un essai prospectif, randomisé, réalisé en réanimation chirurgicale, comparant la sédation par isoflurane inhalé à une sédation intraveineuse par midazolam. L'objectif était de comparer le délai d'extubation après une sédation prolongée chez des patients admis en réanimation chirurgicale pour choc septique.

Cette étude, appelée ISOREA, a été préparée avec le soutien des Drs Gouin et Lefevre-Scelles et du Pr Veber. Il s'agit d'un projet de longue haleine qui a commencé en 2017 dès la fin de mon semestre d'interne en réanimation chirurgicale. Après la rédaction du projet, la première étape a été l'obtention d'un financement par le CHU de Rouen grâce à l'appel d'offre « Jeunes Chercheurs » en 2018. Comme l'isoflurane n'a pas d'autorisation de mise sur le marché validée pour l'utilisation prolongée en réanimation, le projet comportait de nombreuses obligations administratives. Alors que l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament avait donné son accord, le projet s'est vu freiné par un refus lors de la soumission à un premier Comité de Protection des Personnes (CPP). Après modifications, le projet a finalement été accepté par un deuxième CPP. Le résumé du protocole accepté est joint à cette thèse en Annexe.

S'en est suivi une longue phase de finalisation du protocole et d'organisation avec les différents acteurs impliqués dans un tel projet :

- le service de recherche clinique pour les aspects réglementaires et sécuritaires associant à ce projet un chef de projet, un attaché et un technicien de recherche clinique,
- le service de biostatistique pour la gestion du recueil et de l'analyse de données,
- le département essais cliniques de la pharmacie et la pharmacovigilance pour la distribution des traitements expérimentaux et la gestion des événements indésirables,
- le service de réanimation chirurgicale, service où le projet sera réalisé pour prévoir les aspects pratiques et logistiques.

A l'heure de l'écriture de cette thèse, le travail préparatoire touche enfin à sa fin, le document de recueil de données vient d'être finalisé. Ce dernier point validé, les inclusions pourront enfin débiter en cette fin de mois d'octobre 2020.

Les formalités liées à la validation de ma formation m'amènent à soutenir ma thèse bien avant l'achèvement de ce projet. Ce projet m'ayant accompagné ces 3 dernières années, c'est tout naturellement que je me suis tourné vers cette étude rétrospective pour évaluer l'utilisation qui avait déjà été faite de l'isoflurane comme moyen de sédation en réanimation chirurgicale.

LISTE DES ABREVIATIONS

SFAR : Société Française d'Anesthésie-Réanimation

SRLF : Société de Réanimation de Langue Française

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

GABA : *Gamma-Amino-Butyric Acid*

AVH : Agent Volatile Halogéné

FeAVH : Fraction Expirée en AVH

PRIS : *PRopofol Infusion Syndrome*

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

AMM : Autorisation de mise sur le marché

PHRC : Protocole Hospitalier de Recherche Clinique

RASS : *Richmond Agitation-Sedation Scale*

SOFA : *Sequential Organ Failure Assessment*

IGS2 : Indice de Gravité Simplifié 2

IMC : Indice de Masse Corporelle : Poids (kg) / Taille² (m)

DV : Décubitus Ventral

ECMO : *Extra-Corporal Membrane Oxygenation*

MAC : *Mean Alveolar Concentration*

ASAT : ASpartate AminoTransferase

ALAT : ALanine AminoTransferase

SOMMAIRE

PREAMBULE.....	18
LISTE DES ABREVIATIONS	19
SOMMAIRE	20
INTRODUCTION	21
1. Définition et objectifs de la sédation en réanimation.....	21
1.1. Définition	21
1.2. Objectifs.....	21
2. Moyens de sédation en réanimation	22
2.1. Moyens non pharmacologiques	22
2.2. Moyens pharmacologiques	22
2.2.1. Les hypnotiques	22
2.2.2. Les analgésiques.....	25
3. Les AVH en réanimation	26
3.1. L'administration des AVH en réanimation.....	26
3.2. Le Mirus	27
3.3. L'utilisation antérieure des AVH en réanimation	28
OBJECTIF DE L'ETUDE	31
MATERIEL ET METHODES	32
1. Caractéristiques de l'étude	32
1.1. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	32
1.2. Critères de jugements.....	32
2. Recueil de données	33
3. Analyse statistique	34
RESULTATS.....	35
1. Caractéristiques de la population	35
2. Protocoles de sédation.....	36
3. Efficacité de la sédation.....	38
4. Tolérance de la sédation par isoflurane	38
DISCUSSION	40
CONCLUSION	46
BIBLIOGRAPHIE.....	47
ANNEXE : Résumé du protocole accepté de l'étude ISOREA	50
ABSTRACT	54
RESUME	55

INTRODUCTION

1. Définition et objectifs de la sédation en réanimation

1.1. Définition

La dernière conférence de consensus commune SFAR-SRLF définit la sédation comme « l'ensemble des moyens, pharmacologiques ou non, mis en œuvre pour assurer le confort et la sécurité de la prise en charge du patient dans un milieu source d'agressions physiques et/ou psychologiques » [1].

On distingue deux catégories de sédation : la sédation de confort d'une part dont l'objectif est de soulager la douleur et de permettre une bonne adaptation à l'environnement, et la sédation thérapeutique d'autre part qui est un traitement à part entière de certains patients présentant par exemple un traumatisme crânien ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

1.2. Objectifs

Les objectifs dépendent du type de sédation mis en œuvre et de l'état de santé du patient. Il existe néanmoins deux objectifs systématiques :

- Confort et sécurité du patient : la sédation doit permettre au patient d'être non douloureux et calme, facilement réveillable (sous réserve de son état de santé). Ceci permet de réduire les risques de complication (autoextubation, ablation accidentelle de cathéters ou drains, chute). Une sédation adaptée permettrait également de limiter les conséquences psychologiques du séjour en réanimation [2].
- Adaptation aux soins : la sédation doit permettre une bonne compliance aux soins et aux gestes diagnostiques et thérapeutiques, en particulier la ventilation mécanique.

Les autres objectifs dépendent de la pathologie présentée par le patient. La sédation est souvent plus profonde dans ces contextes :

- Dans le SDRA, tout du moins à la phase initiale, la sédation profonde permet une meilleure adaptation au ventilateur et limite ainsi les lésions secondaires induites par la ventilation mécanique. Elle permet également la mise en place de traitements

complémentaires comme la curarisation. L'ensemble contribue à une amélioration des échanges gazeux et une amélioration de la mortalité de ces patients [3].

- Chez les patients neurolésés, la sédation volontiers profonde permet de réduire la consommation cérébrale en oxygène et améliore la perfusion cérébrale en diminuant la pression intracrânienne. A ces effets bénéfiques s'ajoutent les effets anticonvulsivants de la majorité des sédatifs utilisés [4].

2. Moyens de sédation en réanimation

La sédation en réanimation repose essentiellement sur des moyens pharmacologiques. Cependant, des moyens non pharmacologiques permettent d'en améliorer l'efficacité et surtout la tolérance en réduisant les besoins pharmacologiques et donc leurs effets secondaires délétères.

2.1. Moyens non pharmacologiques

Les moyens non pharmacologiques reposent beaucoup sur l'organisation du service qui doit prendre en compte les patients dans leur environnement. Le respect du cycle nyctéméral et une diminution du niveau sonore sont indispensables. La prise en charge des défaillances sensorielles des patients (appareils auditifs, lunettes de vue) et une stimulation adaptée avec réorientation spatiotemporelle ont permis de réduire l'incidence de délire de réanimation ainsi que les besoins en sédatifs. La musicothérapie pourrait également avoir une place dans la sédation non pharmacologique [5–7].

2.2. Moyens pharmacologiques

La sédation pharmacologique repose habituellement sur l'administration conjointe d'un hypnotique et d'un analgésique, qui peuvent être associés à un curare si une myorelaxation est indiquée.

2.2.1. Les hypnotiques

Les hypnotiques permettent d'obtenir une narcose, une anxiolyse [1].

- **Le midazolam**

Le midazolam est la benzodiazépine la plus utilisée pour la sédation en réanimation. Il est administré en perfusion intraveineuse continue. L'action du midazolam est médiée par les récepteurs à l'acide gamma-amino-butyrique de type A (GABA-A). C'est une benzodiazépine de courte demi-vie, qui présente l'avantage de maintenir une bonne stabilité hémodynamique et une facilité d'administration [8]. Néanmoins son utilisation présente plusieurs limites :

- Une demi-vie contextuelle très longue en raison de plusieurs métabolites actifs, en particulier le 1-hydroxy-midazolam et le 1-hydroxy-midazolam-glucuronide. Ces deux métabolites, actifs, s'accumulent fortement chez les patients souffrant d'insuffisance rénale et hépatocellulaire et risquent d'augmenter la durée de sédation après leur arrêt [9, 10].
- Un métabolisme accéléré et une résistance aux benzodiazépines, soit par consommation chronique de traitements psychotropes (benzodiazépines, morphiniques) ou de stupéfiants. Ces phénomènes de tolérance sont liés à une induction enzymatique qui peut être antérieure au séjour en réanimation, mais qui se développe également pendant le traitement par midazolam. Cette tachyphylaxie conduit à des besoins majorés en midazolam pour atteindre l'objectif thérapeutique, dépassant largement la posologie maximale recommandée de 0,15mg/kg/h dans les recommandations conjointes de la SFAR et SRLF de 2008 [1, 11].

Ces limites peuvent conduire à des sédations prolongées augmentant inutilement la durée de ventilation mécanique, les examens diagnostiques et les complications liées à la ventilation mécanique (pneumopathies acquises sous ventilation mécanique, neuromyopathie de réanimation) [10, 12]. Ces complications augmentent la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital [13].

- **L'isoflurane**

L'isoflurane est un agent volatil halogéné (AVH). Il est administré par voie respiratoire après vaporisation. Son action hypnotique est médiée par les récepteurs GABA-A. Il présente plusieurs avantages : délai d'action court, bonne maniabilité, effet non dépendant de la fonction rénale ou hépatique, élimination respiratoire quasi-exclusive et prédictible, absence de tachyphylaxie et métabolisme non sensible à l'induction enzymatique. Ces avantages, communs à tous les AVH sont responsables de leur large utilisation en anesthésie au bloc opératoire. L'action hypnotique des AVH est étroitement corrélée à la fraction expirée en AVH

(FeAVH). Mesurée par des analyseurs de gaz, elle permet un monitoring précis de l'effet thérapeutique [14]. Tous les respirateurs d'anesthésie sont dotés de cuves d'évaporation et de circuits d'administration, d'analyseurs de gaz et associés à des installations permettant leur élimination, visant à éviter la pollution de l'air et l'exposition des soignants. Ces contraintes sécuritaires font que ces agents ne sont que rarement utilisés en réanimation.

Par ailleurs, ils présentent quelques effets délétères hémodynamiques dose-dépendants et exposent au risque d'hyperthermie maligne, une complication rare, mais grave de l'administration d'agents halogénés [15]. Les complications hépatiques initialement décrites à l'halothane, un autre AVH, sont exceptionnelles avec l'isoflurane [16] et les complications rénales décrites avec le méthoxyflurane sont liées à son métabolisme propre et ne sont pas retrouvées avec d'autres AVH, dont l'isoflurane [17].

- **Le propofol**

Le propofol est un phénol de synthèse. Il est depuis sa découverte l'hypnotique de choix en anesthésie pour ses propriétés pharmacologiques : bonne maniabilité, effet rapide, réveil rapide sans agitation et effet antiémétique. Son métabolisme est hépatique et rénal, mais les métabolites sont inactifs. Son principal effet indésirable en anesthésie est hémodynamique avec une diminution du tonus vasculaire avec hypotension et baisse du débit cardiaque. En réanimation, ces effets hémodynamiques sont à prendre en compte dans le choix de l'hypnotique [18, 19]. En cas d'administration continue peut survenir une complication grave, le PRIS (*Propofol Infusion Syndrome*) avec une défaillance cardiaque associée à une rhabdomyolyse et une acidose métabolique. Cette complication est fatale dans 50% des cas et sa gravité est dose-dépendante [20, 21]. Son utilisation n'est donc pas recommandée pour une sédation prolongée [1].

- **La kétamine**

La kétamine est une phénylcyclohexylamine qui agit sur les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Ses effets sont dose-dépendants. A dose analgésique, la kétamine a un effet analgésique et permet une épargne morphinique ainsi qu'une réduction de l'hyperalgésie induite par les morphiniques. Cet effet est de plus en plus recherché en périopératoire [22]. A dose hypnotique, la kétamine induit une anesthésie dite dissociative avec une absence de réaction aux stimulus, mais une conservation des réflexes, en particulier laryngés et pharyngés avec une protection des voies aériennes. Cette anesthésie s'accompagne d'une bonne tolérance sur le plan hémodynamique. Néanmoins, la kétamine peut présenter des effets

psychodysléptiques qui sont dose-dépendants et donner lieu à des états d'agitation et paranoïaques [23, 24].

Ces limitations font de la kétamine un « co-sédatif » en réanimation afin de limiter les effets indésirables d'autres sédatifs et analgésiques [25].

La kétamine a par ailleurs des effets antidépresseurs pour lesquels elle est également utilisée en psychiatrie [26].

- **La dexmédétomidine**

La dexmédétomidine est un agoniste des récepteurs adrénergiques alpha2. Il présente une meilleure affinité que la clonidine et une demi-vie plus courte et donc une meilleure maniabilité. Elle permet une sédation légère avec des patients calmes et communicants tout en offrant la sécurité nécessaire. Par rapport au propofol et au midazolam, elle permet un réveil et une extubation plus rapides tout en offrant un niveau de sédation suffisant. Ses effets secondaires sont essentiellement hémodynamiques avec des bradycardies et une réponse tensionnelle biphasique (hypotension à faible dose et hypertension à forte dose) [27].

2.2.2. Les analgésiques

Les analgésiques sont utilisés pour obtenir une synergie avec les hypnotiques en plus de leur effet analgésique propre. Les morphiniques ont de plus des effets indésirables dose-dépendants liés à leur mode d'action. Ces effets sont surtout digestifs avec un iléus, des effets sur la réponse immunitaire, [28] voire une neurotoxicité. Tous les dérivés morphiniques ont été utilisés pour la sédation en réanimation, néanmoins dans une situation d'administration continue, la morphine, le fentanyl et l'alfentanil sont peu recommandés en raison d'une demi-vie contextuelle très importante.

- **Le sufentanil**

Le sufentanil est un morphinique de synthèse. Son métabolisme est essentiellement hépatique. Le profil de tolérance hémodynamique en fait un agent de choix en réanimation chez des patients instables [29]. Cependant, une accoutumance se développe également en cas d'administration prolongée, tout comme pour le midazolam. A l'arrêt de perfusions prolongées, un syndrome de sevrage peut survenir avec un état d'agitation nécessitant un nouveau recours à une sédation [30]. Ces effets indésirables se potentialisent avec ceux des hypnotiques et

contribuent à un allongement de la ventilation mécanique et de ses conséquences ainsi que du temps de séjour en réanimation et à l'hôpital [13].

- **Le rémifentanil**

Le rémifentanil est un morphinique qui présente l'avantage d'une demi-vie très courte sans accumulation, même après perfusion prolongée. Cette réversibilité rapide se fait au prix d'une gestion de l'analgésie parfois difficile à l'arrêt qui est majorée par une hyperalgésie induite plus importante qu'avec d'autres morphiniques [31, 32].

Par ailleurs, son administration nécessite une voie dédiée avec valve anti-retour pour éviter tout bolus qui serait mal toléré sur le plan hémodynamique. Cette contrainte associée à un coût plus important que le sufentanil a freiné son déploiement en réanimation [1].

3. Les AVH en réanimation

3.1. L'administration des AVH en réanimation

En réanimation, les AVH n'ont que peu été utilisés en raison de contraintes écologiques importantes nécessitant leur recyclage pour éviter de polluer l'environnement de travail et d'avoir des effets sur le personnel soignant. Cependant, on retrouve des descriptions d'utilisation d'isoflurane en réanimation depuis plus de 30 ans [33]. Ces administrations se faisaient à l'aide de respirateurs d'anesthésie qui eux sont équipés de systèmes de récupération des gaz expirés avec réinhalation pour limiter la pollution de l'environnement et réduire la quantité d'isoflurane nécessaire. Ces contraintes font que l'usage des AVH était restreint à des indications très particulières, en dernier recours, après échec d'autres traitements notamment pour l'asthme aigu grave et l'état de mal épileptique [34].

Au début des années 2000, un nouveau dispositif a permis d'administrer plus facilement des AVH en réanimation : le système AnaConDa® (Sedana Medical, Uppsala, Suède) [35]. Il s'agit d'un évaporateur inséré dans le circuit patient au niveau de la sonde d'intubation afin d'administrer les AVH de façon complètement indépendante du respirateur. Cependant ce dispositif comportait plusieurs défauts :

- Une administration à débit fixe des AVH par seringue auto-pousseuse, ne s'adaptant pas de façon asservie aux modifications de ventilation mécanique appliquées au patient, exposant à un risque de sur- ou sous-dosage et à des erreurs d'administration médicamenteuse,
- La nécessité d'être équipé d'un analyseur de gaz pour monitorer les concentrations d'AVH, dispositif non intégré aux respirateurs de réanimation,
- Une courte durée de vie des consommables et du dispositif (24h), rendant son utilisation onéreuse.

3.2. Le Mirus

Depuis 2016, un nouveau dispositif est disponible en France : le Mirus® (Pall Medical, Dreieich, Allemagne) [36]. Il présente plusieurs avantages sur l'AnaConDa® :

- Il est doté d'un analyseur de gaz intégré qui permet l'ajustement automatique du débit d'AVH pour un objectif de concentration (FeAVH cible). Ceci génère une plus grande sécurité et des économies d'AVH,
- Il existe pour les trois AVH actuellement utilisés (isoflurane, sevoflurane ou desflurane) un contrôleur MIRUS avec un modèle de cuve doté d'un détrompeur et d'un code couleur, (comme les cuves d'AVH des respirateurs d'anesthésie) évitant toute erreur médicamenteuse,
- Les filtres et réflecteurs sont utilisables plusieurs jours.

Il se compose de 3 dispositifs :

- Contrôleur Mirus : Le contrôleur Mirus est le dispositif électronique contenant l'agent anesthésique et contrôlant son administration.
- Réflecteur Mirus : Le réflecteur Mirus est un dispositif multi-patient connecté au contrôleur Mirus, et au système de ventilation du patient. Il permet de mesurer les débits et recycle l'AVH expiré. Son utilisation peut aller jusque 7 jours. Il permet une ré-inhalation de l'ordre de 60% de l'AVH, les 40% restants étant transmis dans le respirateur. Afin d'éviter la pollution atmosphérique et une exposition de personnel soignant, le système est complété par un filtre de recyclage des AVH expirés : le ContraFluran®. Il s'agit d'un système passif de recyclage basé sur un filtre à charbon activé associé à des composants minéraux microporeux permettant un recyclage plus

efficace qu'un filtre à charbon classique. L'adjonction de ce dispositif au réflecteur permet une récupération totale de l'AVH expiré au-delà de la capacité de recyclage du réflecteur.

- Filtre Mirus : Le filtre Mirus est le dispositif connecté au réflecteur Mirus, protégeant le patient, le système de ventilation et le réflecteur Mirus permettant une utilisation prolongée de celui-ci. Il doit être changé toutes les 48 heures. C'est un dispositif pour patient unique.

La figure 1 illustre le montage du Mirus entre un patient et son respirateur avec ces 3 dispositifs.

Par ailleurs, ce dispositif a été évalué en terme de sécurité pour le personnel soignant et le risque de pollution de l'environnement de travail sans montrer de risque pour le personnel formé à son utilisation [37].

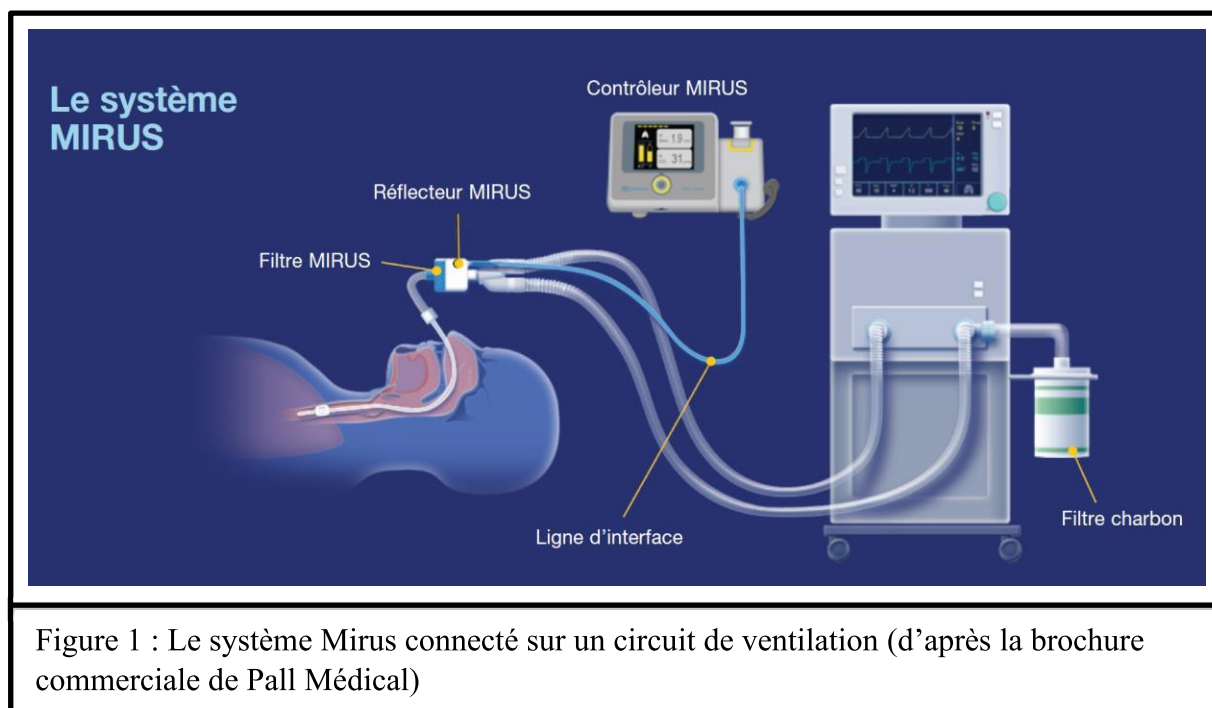


Figure 1 : Le système Mirus connecté sur un circuit de ventilation (d'après la brochure commerciale de Pall Médical)

3.3. L'utilisation antérieure des AVH en réanimation

Les premières utilisations des AVH en réanimation permettaient une sédation efficace, une absence d'accoutumance, un réveil rapide sans effets indésirables rénaux, hépatiques ou cardiaques. Les AVH (isoflurane, sevoflurane ou halothane) étaient utilisés dans deux indications principales : le bronchospasme sévère et l'état de mal épileptique [34].

Grâce au développement de techniques d'administration adaptées à la réanimation et en particulier à ses respirateurs, l'usage des AVH s'est élargi au cours des 15 dernières années. Les premières études ont porté sur des courtes durées d'administration après chirurgie. Le but était d'évaluer la faisabilité de ce type de sédation par rapport au propofol ou au midazolam. Après une sédation d'une durée moyenne de 52 heures (maximum 96 heures) les délais de réveil et d'extubation étaient plus courts qu'avec une sédation intraveineuse par midazolam : 10 minutes contre 250 minutes pour le délai d'extubation [35]. Il n'y avait pas dans cette étude de différence d'efficacité de sédation avec 54% du temps passé au niveau de sédation prescrit pour les patients sédatisés par isoflurane contre 59% pour ceux sédatisés par midazolam [35]. Une autre étude retrouvait une amélioration de la sédation après relai par isoflurane. Sur les 15 patients inclus, seuls 10 avaient un niveau de sédation satisfaisant sous midazolam alors que les 15 étaient suffisamment sédatisés après introduction de l'isoflurane en relais du midazolam [38]. Chez des patients neurolésés sans hypertension intracrânienne, l'isoflurane a permis d'atteindre les objectifs de sédation souhaités sans effet délétère sur la perfusion cérébrale [39]. Des études de sécurité ont évalué le retentissement rénal d'une administration prolongée d'isoflurane en réanimation sans retrouver d'impact délétère sur la fonction rénale, et ce malgré l'apparition plasmatique de fluorure inorganique, un des métabolites des AVH [40]. Plusieurs études ont évalué le coût lié à ce type de sédation et retrouvaient pas ou peu de surcoût pour la sédation [38, 41]. Ces éléments encourageants ont motivé l'ajout des AVH comme alternative thérapeutique dans les recommandations allemandes sur la sédation en réanimation en 2010 [42].

Plus récemment, une étude rétrospective monocentrique de grande taille, portant sur 369 patients de réanimation chirurgicale sur 5 ans, a évalué la tolérance de la sédation par isoflurane par rapport au midazolam ou au propofol sans mettre en évidence d'augmentation des complications ni de la durée de séjour en réanimation ou à l'hôpital. Cette étude montrerait même une diminution de la mortalité en réanimation chez les patients sédatisés par isoflurane [43].

Des études translationnelles ont également mis en évidence des bénéfices d'une sédation par AVH, en particulier dans le SDRA avec une amélioration de l'hématose associée à une diminution de l'expression de marqueurs inflammatoires systémiques et pulmonaires [44]. Un protocole hospitalier de recherche clinique national est d'ailleurs en cours pour confirmer ces résultats.

Au vu de ces résultats encourageants, le service de réanimation chirurgicale du CHU de Rouen a fait l'acquisition d'un système Mirus à la fin de l'année 2017 afin d'utiliser de l'isoflurane pour la sédation des patients. Dans le cadre de l'étude Isorea à venir, un 2^e système a été acquis à l'été 2018. Les premières utilisations d'isoflurane pour la sédation en réanimation chirurgicale ont donc été réalisées début 2018.

OBJECTIF DE L'ETUDE

L'objectif de ce travail était d'évaluer l'utilisation qui en a été faite ainsi que d'évaluer l'efficacité de la sédation par isoflurane dans une population de patients de réanimation chirurgicale.

MATERIEL ET METHODES

1. Caractéristiques de l'étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective, monocentrique en réanimation chirurgicale au CHU de Rouen entre le 1^e janvier 2018 et le 1^e juillet 2020. Le service est composé de 18 lits de réanimation, 4 lits de soins continus postopératoires et une salle d'accueil et de réanimation pour un nombre d'hospitalisation annuel d'environ 1100 patients.

1.1. Critères d'inclusion et d'exclusion

Etaient inclus tous les patients hospitalisés en réanimation chirurgicale au CHU de Rouen et ayant été sédatisés par isoflurane inhalé à l'aide du dispositif Mirus. Le recensement des patients a été effectué à partir du logiciel de prescription ICCA (Philips, Grande Bretagne) en place dans le service de réanimation. Le début de la période de recueil correspond à la date d'acquisition du premier système Mirus par le service de réanimation chirurgicale.

Il n'y avait pas de critère de non-inclusion ni d'exclusion.

1.2. Critères de jugements

Le critère de jugement principal était l'efficacité de la sédation par isoflurane inhalé. Il était défini par la différence entre le RASS observé et le RASS prescrit 3 heures après introduction de l'isoflurane inhalé. Une valeur positive correspond donc à une sédation insuffisante.

Le score RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale) permet d'évaluer la profondeur de la sédation d'un patient sur une échelle biphasique en 10 points allant de +4 (combatif) à -5 (non réveillable) en passant par 0 (patient éveillé et calme) [45]. Le détail est repris dans le tableau 1. L'intérêt de cette échelle est de pouvoir évaluer à la fois la sédation et l'agitation et l'évaluation par une équipe entraînée prend moins de 30 secondes. Ce score est utilisé en routine dans le service de réanimation chirurgicale au moins toutes les 3 heures. Un objectif de RASS est prescrit en même temps que la sédation et tracé dans les prescriptions médicales.

+4 Combatif	Combatif, danger immédiat envers l'équipe
+3 Très agité	Tire, arrache tuyaux ou cathéters et/ou agressif envers l'équipe
+2 Agité	Mouvements fréquents sans but précis et/ou désadaptation au respirateur
+1 Ne tient pas en place	Anxieux ou craintif, mais mouvements orientés, peu fréquents, non vigoureux, non agressif
0 Eveillé et calme	
-1 Somnolent	Pas complètement éveillé, mais reste éveillé avec contact visuel à l'appel (> 10s)
-2 Diminution légère de la vigilance	Reste éveillé brièvement avec contact visuel à l'appel (< 10s)
-3 Diminution modérée de la vigilance	N'importe quel mouvement à l'appel (ex. : ouverture des yeux), mais pas de contact visuel
-4 Diminution profonde de la vigilance	Aucun mouvement à l'appel, n'importe quel mouvement à la stimulation physique (friction non nociceptive de l'épaule ou du sternum)
-5 Non réveillable	Aucun mouvement, ni à l'appel, ni à la stimulation physique (friction non nociceptive de l'épaule ou du sternum)
Tableau 1 : Score RASS	

Les critères de jugements secondaires étaient les variations de posologie des autres sédatifs et la tolérance de la sédation par isoflurane inhalé évaluée à partir la tolérance hémodynamique, rénale et hépatique ainsi que la variation du score SOFA avant et après introduction de l'isoflurane. Le score SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) est un score qui permet de suivre par des paramètres clinico-biologiques de routine les dysfonctions d'organes chez les patients en réanimations [46]. Les critères de jugements secondaires ont été évalués sur les 24 heures avant et les 24 heures après le changement de sédation par isoflurane.

2. Recueil de données

Toutes les données ont été recueillies dans le dossier informatique du patient. Les données recueillies étaient les données anthropométriques (âge, poids, taille, IMC), le motif d'hospitalisation en réanimation classé selon 3 catégories (sepsis, polytraumatisme, choc hémorragique non traumatique), la présence d'un traumatisme crânien associé à l'admission, les antécédents de prise de traitements psychotropes (antalgiques morphiniques ou benzodiazépines au long cours, alcool, stupéfiants), les scores de gravité initiaux (IGS2 et SOFA à l'admission) et au moment de l'initiation du traitement par isoflurane (SOFA la veille et le lendemain de l'instauration du traitement), les traitements de suppléance mis en place (décubitus ventral, ECMO, épuration extra-rénale continue), la durée de prescription

d'isoflurane (début et fin de prescription), les niveaux de sédatations prescrits et observés (score RASS avant et après instauration de l'isoflurane), l'évaluation de la tolérance rénale et hépatique (dosage de la créatininémie et présence d'une cytolyse hépatique supérieure à 2 fois la norme du laboratoire pour les ASAT et ALAT avant et après instauration de l'isoflurane), les posologies de sédatifs (midazolam, propofol, sufentanil, kétamine, dexmedetomidine, lévomepromazine), noradrénaline et urapidil prescrits avant et après instauration de l'isoflurane ainsi que le motif de prescription de l'isoflurane classé en 4 catégories (sédation difficile, réveil difficile, resédation secondaire, bronchospasme).

Les choix de protocole de sédatations étaient laissés à l'appréciation des médecins prescripteurs selon l'état des patients.

3. Analyse statistique

Chaque patient a initialement reçu une sédation conventionnelle intraveineuse avant le relai par isoflurane inhalé. L'analyse des données a donc été réalisée en considérant chaque patient comme son propre contrôle.

Devant le faible effectif, toutes les variables continues ont été considérées comme ayant une répartition non paramétrique. Ces résultats ont été exprimés en médiane (minimum ; maximum) et ont été comparées à l'aide du test de Wilcoxon pour variables appariées.

Pour les variables qualitatives, le nombre de patients pour chaque catégorie et le pourcentage correspondant sont précisés. La comparaison a été réalisée au moyen du test du Chi2 de McNemar.

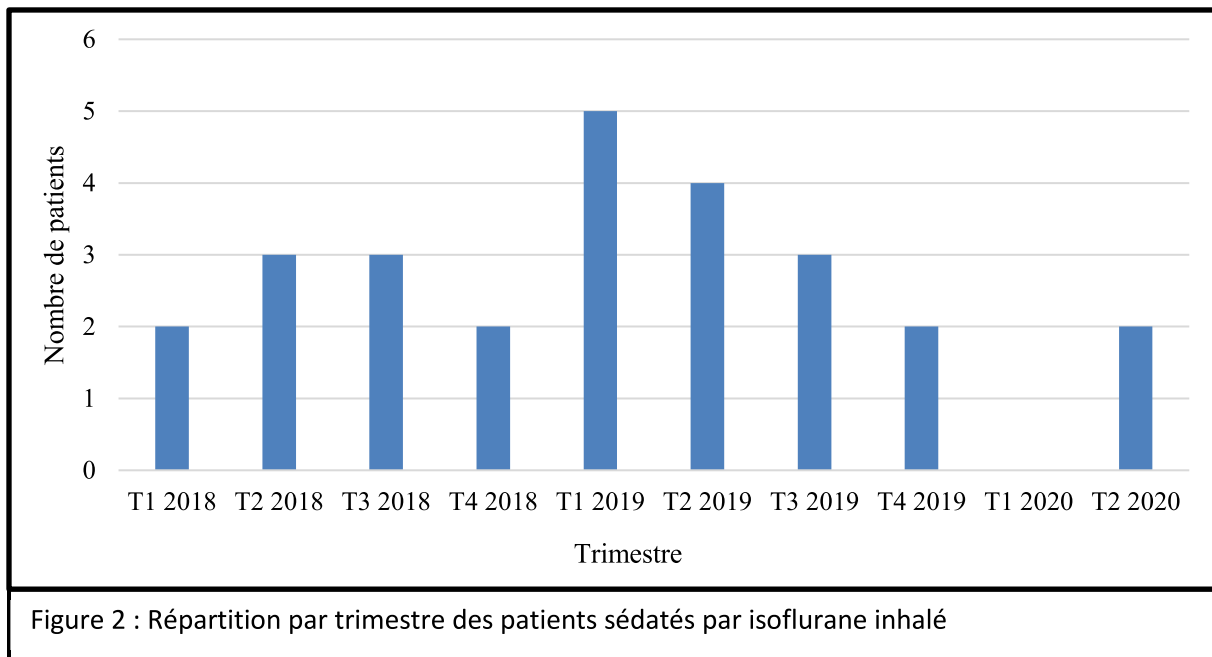
Une valeur de $p < 0,05$ était considérée significative.

Les calculs ont été réalisés via le logiciel R version 4.0.0 (*R Foundation for Statistical Computing*, Vienne, Autriche).

RESULTATS

1. Caractéristiques de la population

Au total 26 patients ont été sédatisés par isoflurane inhalé entre le 1^e janvier 2018 et le 1^e juillet 2020. La figure 2 reprend la répartition des patients sédatisés par isoflurane inhalé par trimestre au cours de l'étude.



Les patients présentant un sepsis (17 patients, soit 65%) présentaient pour la majorité d'entre eux un sepsis d'origine digestive (11 patients soit 42%), 4 une pneumopathie (15%) et 2 une fasciite (8%). Les hémorragies d'origine non traumatiques (5 patients soit 19%) étaient en majorité des ruptures d'anévrismes de l'aorte abdominale (4 patients, 15%) et un traumatisme à l'arme blanche (4%).

Sur les 26 administrations, 10 (39%) ont été initiées devant des difficultés de sédation. Les 7 contextes d'agitation (27%) étaient tous en phase de réveil après une sédation prolongée par d'autres sédations. Les resédations de courte durée (6 patients, 23%) ont été instaurées pour des patients chez qui une reprise chirurgicale était anticipée dans les 3 jours sans possibilité de réveiller le patient et de l'extuber avant. Dans les 3 autres cas (11%), il s'agissait pour 2 d'entre eux de bronchospasmes sévères et dans le dernier cas, aucune justification n'a pu être retrouvée dans le dossier médical.

Le délai médian avant introduction d'une sédation par isoflurane inhalé allait de 1 jour à 26 jours avec une médiane à 9 jours.

Le tableau 2 reprend les caractéristiques de la population de l'étude.

Données anthropométriques	
Homme	23 (88,5)
Age	46 (17 ; 83)
Obésité (IMC > 30)	12 (46,2)
Prise de psychotropes	6 (23,1)
Motif d'admission	
Sepsis	17 (65)
Polytraumatisme	4 (16)
Hémorragie non traumatique	5 (19)
Scores de gravité à l'admission	
IGS2	43,5 (19 ; 74)
SOFA	7 (1 ; 12)
Suppléances prescrites au moment du changement de sédation	
SDRA en décubitus ventral	2 (8)
ECMO veino-veineuse	2 (8)
Epuration extra-rénale continue	6 (23)
Décès en réanimation	7 (27)
Motif d'initiation de la sédation par isoflurane inhalé	
Sédation difficile	10 (39)
Agitation	7 (27)
Resédation de courte durée	6 (23)
Autre	3 (11)
Tableau 2 : Caractéristiques de la population	

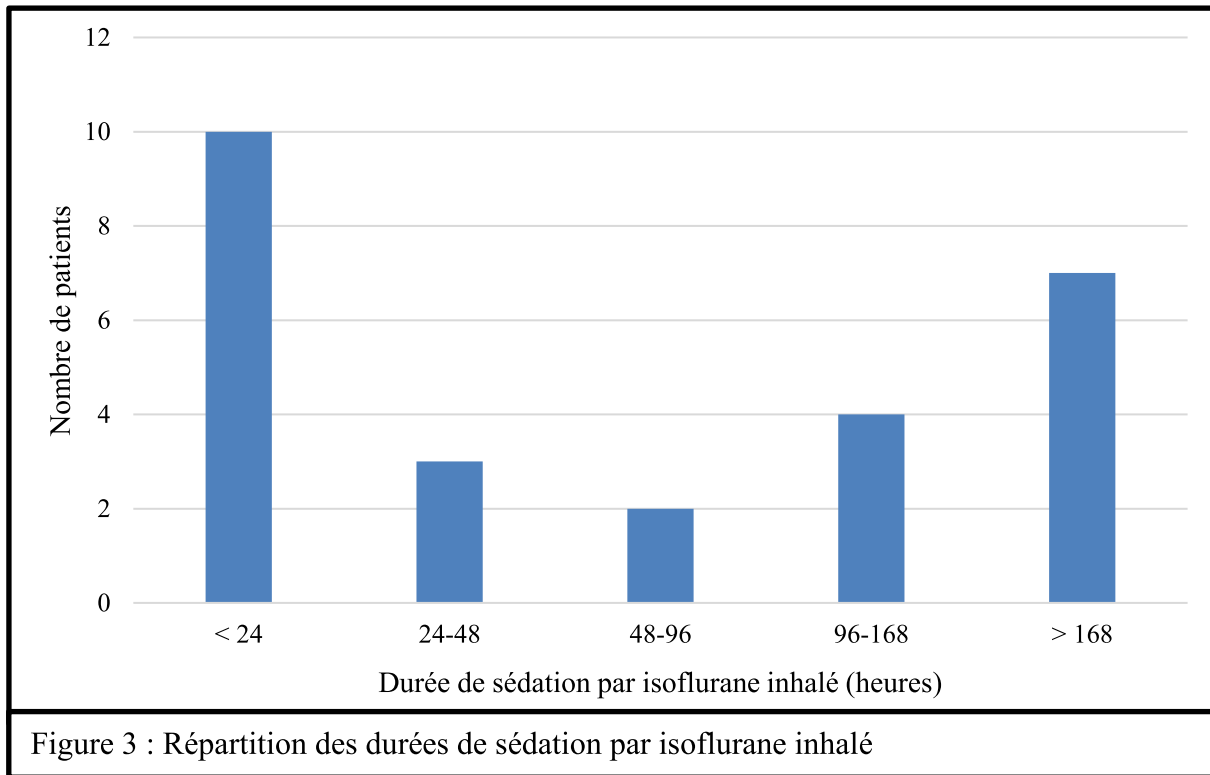
2. Protocoles de sédation

Le tableau 3 reprend l'ensemble des sédations utilisées chez les patients avec les posologies utilisées. Vu la taille de l'effectif et la grande variabilité dans les choix de sédation, les posologies exprimées prennent uniquement en compte les patients concernés et le nombre de patient est précisé pour chaque sédatif.

	Nombre de patients	Sédation conventionnelle	Isoflurane	<i>p</i>
Midazolam (mg/h)	15	10 (4 ; 37,5)	0 (0 ; 10)	< 0,001
Propofol (mg/h)	11	260 (0 ; 400)	0 (0 ; 200)	0,02
Sufentanil (µg/h)	17	30 (0 ; 100)	20 (0 ; 60)	0,01
Kétamine (mg/h)	1	150 (150 ; 150)	0 (0 ; 0)	1
Dexmédétomidine (µg/kg/h)	4	1,1 (0 ; 1,2)	0 (0 ; 0,8)	0,2
Lévomépromazine (mg/24h)	2	125 (100 ; 150)	0 (0 ; 0)	0,5

Tableau 3 : Posologie des sédatifs avant et après relais par isoflurane inhalé

La durée totale de sédation par isoflurane était très variable d'un patient à l'autre. La durée médiane de sédation était de 58,2 (1,4 ; 313) heures. La figure 3 illustre la répartition des durées de sédation par isoflurane inhalé. On retrouve 2 pics, d'une part des sédations de courte durée inférieures à 24 heures, et d'autre part des sédations très longues supérieures à 7 jours.



3. Efficacité de la sédation

Le tableau 4 reprend l'efficacité de la sédation pour la sédation conventionnelle 3 heures avant la sédation par isoflurane et 3 heures après le changement de sédation avec la différence observée par rapport au niveau prescrit. Sous sédation conventionnelle, 14 patients (59%) étaient suffisamment sédatisés. Après changement de sédation pour l'isoflurane inhalé, les 26 patients avaient un niveau de sédation suffisant ($p = 0,001$). Dans la sous-population qui présentait des difficultés de sédation (10 patients), seuls 3 (30%) avaient une sédation suffisante avant le relai par isoflurane inhalé ($p = 0,02$).

	Sédation conventionnelle	Isoflurane	<i>p</i>
Sédation efficace	14 (59)	26 (100)	0,001
RASS observé	-2,5 (-5 ; +3)	-3 (-5 ; -2)	0,004
Différence de sédation par rapport à la sédation prescrite	0 (-3 ; 6)	-1 (-2 ; 0)	< 0,001

Tableau 4 : Evaluation de l'efficacité de la sédation par isoflurane inhalé pour les 26 patients

4. Tolérance de la sédation par isoflurane

Quatre patients ont nécessité l'initiation d'un support hémodynamique par noradrénaline après le relais de sédation par isoflurane et un patient en a été sevré. Le relais a n'a pas entraîné de hausse significative des besoins en noradrénaline pour les patients en recevant déjà (0,03 (0 ; 1) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ et 0,1 (0 ; 0,9) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ respectivement, $p = 0,41$). La figure 4 illustre les variations de doses de noradrénaline pour chaque patient.

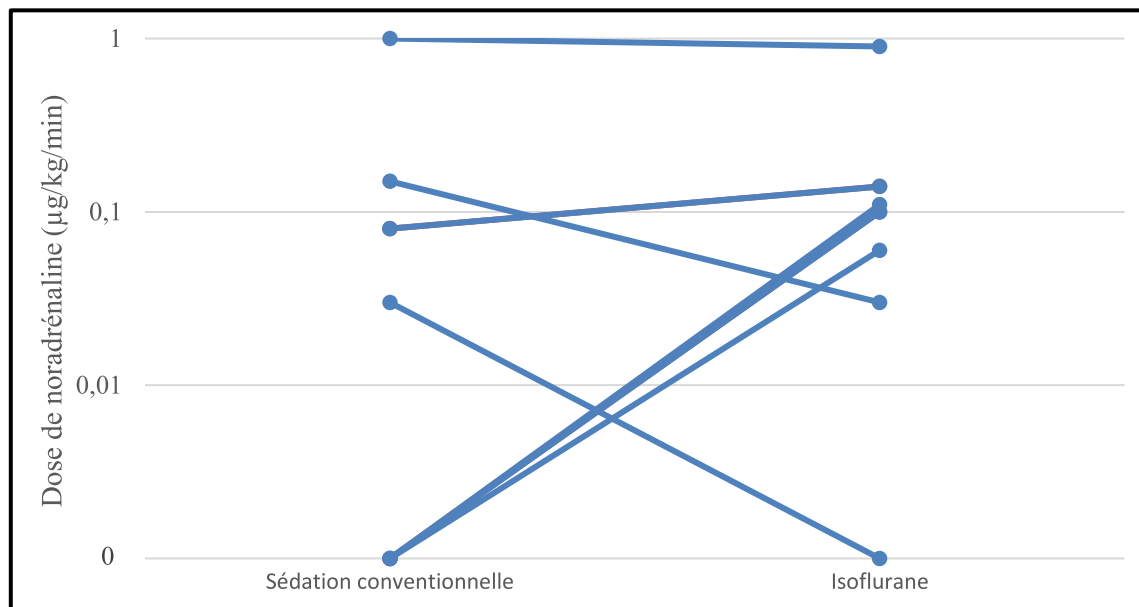


Figure 4 : Variation des doses de noradrénaline pour chaque patient

Au total 19 patients ont eu des bilans hépatiques dans les 48 heures avant et après changement de sédation pour l'isoflurane inhalé. Parmi eux, 9 (47%) avaient une cytolysé avant le changement et seuls 7 (37%) avaient encore une cytolysé après changement de sédation ($p = 0,48$).

Le tableau 5 reprend les paramètres de tolérance de la sédation par isoflurane.

	Sédation conventionnelle	Isoflurane	<i>p</i>
Noradrénaline			
Nombre de patients	5 (19,2)	8 (30,8)	0,37
Posologie ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	0,03 (0 ; 1)	0,1 (0 ; 0,9)	0,41
Urapidil			
Nombre de patients	2 (7,7)	1 (3,8)	1
Posologie (mg/h)	32,5 (20 ; 45)	2,5 (0 ; 5)	0,5
Paramètres biologiques			
SOFA	5 (1 ; 12)	5 (0 ; 11)	0,95
Créatininémie ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	73 (41 ; 251)	70 (41 ; 352)	0,83
Cytolysé hépatique	9 (47)	7 (37)	0,48
Tableau 5 : Tolérance de la sédation par isoflurane inhalé			

DISCUSSION

Dans cette étude rétrospective portant sur 26 patients de réanimation chirurgicale, la sédation par isoflurane inhalé administré avec le système Mirus a permis d'obtenir une meilleure efficacité de sédation avec un objectif atteint chez tous les patients alors que la sédation intraveineuse conventionnelle n'atteignait son objectif que dans 59% des cas.

Ces résultats en faveur d'une sédation plus efficace sont en accord avec d'autres études. Une des premières études portant sur l'isoflurane en réanimation a comparé le temps passé au niveau de sédation prescrit chez 60 patients de réanimation chirurgicale. Les patients sédatisés par isoflurane passaient 86% du temps au niveau de sédation prescrit contre 64% pour les patients sédatisés par midazolam. Cette meilleure efficacité s'accompagnait également d'une récupération plus rapide avec une extubation plus précoce (60 min et 195 min respectivement) [33]. Une autre étude prospective comparant isoflurane et midazolam chez 15 patients retrouvait une meilleure efficacité de l'isoflurane. Cette étude prospective croisée retrouvait une sédation efficace sous midazolam chez 10 patients (67%). Le changement de sédation pour l'isoflurane a permis d'obtenir le niveau de sédation souhaité chez 100% des patients, tout en divisant de moitié la consommation de sufentanil [38].

Cependant, d'autres études n'ont pas conclu à la supériorité de la sédation par isoflurane. Une étude sur 60 patients de réanimation polyvalente comparant isoflurane et midazolam ne retrouvait pas de différence en termes d'efficacité de sédation (70% et 67% du temps à un niveau souhaité), mais une récupération plus rapide (délai avant réponse aux ordres simples : 10 minutes et 90 minutes respectivement pour l'isoflurane et le midazolam) avec un temps avant extubation plus court (0,9 heures et 15 heures respectivement) [47]. Des résultats concordants ont été retrouvés dans une autre étude sur 40 patients qui retrouvait un réveil plus rapide (10 minutes et 110 minutes respectivement), une extubation plus précoce (10 minutes et 250 minutes respectivement) sans que l'efficacité de la sédation ne soit différente (54% et 59% du temps au niveau de sédation souhaité) [35]. Le délai de réveil n'a pas été étudié dans notre étude en raison du caractère rétrospectif de l'analyse et de l'absence de prescription codifiée pour relayer le midazolam par l'isoflurane avec un risque d'interférence du traitement préalable trop important. Par ailleurs, comme mentionné dans le préambule, le délai de réveil et d'extubation fera l'objet d'un essai prospectif randomisé au sein du service de réanimation chirurgicale au CHU de Rouen, l'étude Isorea.

Néanmoins, nous n'avons trouvé aucune étude qui évaluait l'isoflurane ou un autre AVH chez des patients adultes présentant des difficultés de sédation. L'évaluation de la qualité de sédation est souvent un critère secondaire d'études évaluant le temps de réveil ou la faisabilité chez des patients hospitalisés en réanimation sans cibler les patients difficiles à sédaté [33, 35, 38, 47]. Une étude a été réalisée dans un service de réanimation pédiatrique [48]. Vingt-trois enfants âgés en moyenne de 7 mois avec une majorité de patients en post-opératoire de chirurgie cardiaque (70%) ont reçu une sédation inhalée par sévoflurane en relais d'une sédation difficile (plus de 0,35 mg/kg/h de midazolam, ou 4 mg/kg/h de propofol et 6 µg/kg/h de fentanyl). Le délai moyen d'introduction d'une sédation par sévoflurane était de 10 jours après le début de la ventilation mécanique. La durée moyenne d'administration était de 5 jours. Dans les 6 heures suivant l'introduction du sévoflurane, la majorité des autres sédatifs a pu être diminuée (90% des patients) voire interrompue (75% des patients). Six patients ont présenté un syndrome de sevrage à l'arrêt de la sédation par sévoflurane. Ce phénomène a déjà été décrit dans la population pédiatrique après des administrations prolongées [49].

Concernant la tolérance de la sédation par isoflurane inhalé, nous n'avons pas mis en évidence d'augmentation significative des besoins en noradrénaline (0,03 µg/kg/min sous sédation conventionnelle *versus* 0,10 µg/kg/min sous isoflurane) ni du nombre de patients en nécessitant (5 et 8 patients respectivement). Cette tendance à l'augmentation, associée à la diminution de la posologie d'urapidil pour les patients traités, est liée à l'effet vasodilatateur de l'isoflurane, effet qui est dose-dépendant [50, 51]. La baisse du tonus vasculaire peut également être liée à la vitesse d'installation de la sédation par isoflurane. En effet, le système Mirus dispose de 3 vitesses d'administration pour atteindre le niveau souhaité. Cependant, ce point ne peut pas être retrouvé dans les prescriptions informatiques ou les relevés infirmiers. Deux études précédemment citées ont également analysé la tolérance hémodynamique de l'isoflurane par rapport au midazolam sans retrouver de majoration des besoins en noradrénaline pour les patients en recevant déjà ni de besoin d'instauration de noradrénaline [33, 38]. Une autre étude sur 25 patients comparant le sévoflurane, un autre AVH, au midazolam retrouvait une majoration des besoins en noradrénaline sur les 24 premières heures avant un retour au niveau antérieur au bout de 48 heures chez les patients déjà traités par noradrénaline (56% des patients). Cette étude incluait par ailleurs 14 patients (56%) présentant un traumatisme crânien. La pression intracrânienne, surveillée chez 11 d'entre eux, baissait sur les 48 heures suivant le début de la sédation par sévoflurane avec une augmentation de la pression de perfusion cérébrale [41].

Nous n'avons pas mis en évidence de dégradation de la fonction rénale dans notre étude. Six patients (23%) présentaient une insuffisance rénale aiguë sous épuration extrarénale continue avant l'introduction de l'isoflurane. Le faible métabolisme des AVH est essentiellement hépatique et produit des ions fluorure proportionnellement à la dose cumulée d'AVH administrée. Des cas d'insuffisance rénale ont été décrits après administration de méthoxyflurane [52, 53], mais pas avec les autres AVH, dont l'isoflurane. Même à des taux plasmatiques de fluorure élevés, aucune insuffisance rénale n'a été observée dans plusieurs études [40, 50, 54]. Ne s'agissant pas d'un dosage biologique effectué en routine dans notre service, et devant l'absence d'apport clinique, aucun dosage de fluorure n'a été réalisé dans le cadre de l'utilisation du dispositif Mirus avec l'isoflurane en réanimation chirurgicale.

S'agissant d'une étude rétrospective, nous n'avons pas d'évaluation de la fonction hépatique pour tous les patients au moment de l'introduction de l'isoflurane inhalé. Pour les 19 patients qui ont bénéficié d'un dosage dans les 48 heures avant et après, il n'y a pas eu de majoration de la prévalence d'une cytolyse hépatique avec 9 patients avant et 7 patients après. Rappelons que l'AVH historique, l'halothane, a été abandonné entre autres pour son risque d'hépatite fulminante. Cette toxicité dépendait du métabolisme hépatique par le cytochrome P450 2E1 des AVH, environ 30% pour l'halothane contre 0,2% pour l'isoflurane [50]. Par ailleurs, des effets bénéfiques de l'isoflurane sur la circulation hépatique ont également été décrits. En revanche plusieurs cas d'hépatites fulminantes, de mécanisme immuno-allergique, ont été décrits après des anesthésies à l'isoflurane [55]. Néanmoins, aucune toxicité hépatique grave n'a été décrite dans les études sur la sédation par isoflurane en réanimation [34].

Nous n'avons pas étudié la tolérance à plus long cours de la sédation par isoflurane sur la durée de séjour ou la mortalité en raison de la trop grande hétérogénéité de notre population ainsi que son faible effectif. Très peu d'études sont disponibles sur la mortalité à distance d'une sédation longue par isoflurane en réanimation. Une seule étude rétrospective a été publiée et portait sur 359 patients chirurgicaux sédatisés par isoflurane, midazolam ou propofol. Même après ajustement sur les critères de gravité, les patients sédatisés par isoflurane avaient une mortalité hospitalière (40% contre 63%) et à un an plus faible (50% contre 70%) [43]. Une étude pilote a également étudié le devenir psychologique des patients à 6 mois de leur sortie de réanimation. Sur 17 patients ayant répondu aux questionnaires, il y avait moins de souvenirs négatifs et moins de souvenirs d'hallucinations parmi les patients sédatisés par isoflurane avec 2

patients sur 10 contre 5 sur 7 pour ceux sédatisés par midazolam. Le faible effectif de cette étude empêche de conclure de façon significative [56].

Comme abordé dans l'introduction, les chambres de réanimation ne sont pas équipées pour l'évacuation et le recyclage des AVH. La sécurité du personnel soignant est donc fondamentale dans ce contexte. Aucune mesure de pollution atmosphérique n'a été effectuée dans notre série. Cependant, une étude a mesuré les taux d'AVH à plusieurs points dans les chambres de 15 patients en réanimation chirurgicale sédatisés par AVH avec le dispositif Mirus et aucune pollution de l'espace de travail au-delà des normes autorisées en Europe n'a été identifiée [37]. Il faut noter que ces normes sont variables d'un pays à l'autre. En termes de pollution de l'environnement de travail, deux moments critiques ont été identifiés :

- Le rechargement du contrôleur Mirus. Les personnels soignants sont sensibilisés à cette problématique et sont invités à interrompre l'administration d'isoflurane le temps du remplissage
- Les déconnexions du circuit du respirateur, en particulier pour les aspirations trachéales. Nous avons donc équipé tous les circuits des patients sédatisés par isoflurane de systèmes clos pour les aspirations afin d'éviter les ouvertures intempestives du circuit du respirateur.

Dernier point à noter concernant la sédation par isoflurane en réanimation : si les dispositifs d'administrations dédiés (Mirus et AnaConDa) sont autorisés pour la sédation en réanimation en France et dans la plupart des pays européens, aucun des AVH récents (isoflurane, sévoflurane, desflurane) ne dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour cette indication. Leur seule indication d'AMM concerne l'anesthésie générale au bloc opératoire. Ceci reste un frein dans la réalisation d'études prospectives sur les AVH en réanimation.

Malgré des résultats encourageants et concordants avec d'autres études sur le sujet, notre étude souffre d'énormément de limites.

Premièrement, il s'agit d'une étude monocentrique, ce qui limite la généralisation des résultats. Ceci concerne en particulier la population de l'étude qui est une population de réanimation chirurgicale avec une part importante de sepsis digestif ou de pneumopathie après chirurgie abdominale majeure.

Deuxièmement, l'effectif est restreint en dépit d'un recueil sur 30 mois alors que le service dispose d'un puis de deux systèmes Mirus. Il y a plusieurs explications à cela :

- Le choix de la sédation par isoflurane inhalé revenait au médecin prescripteur et tous les médecins n'étaient pas familiers avec ce mode de sédation assez récent. L'isoflurane était souvent un moyen de sédation de recours dans des situations difficiles, comme les patients difficiles à sédaté ou des bronchospasmes sévères.
- Les deux dispositifs ont subi une longue période de maintenance fin 2019 les rendant inutilisables, puis la pandémie de coronavirus est venue perturber le fonctionnement du service et son recrutement habituel. Il est à noter qu'un patient admis pour pneumopathie à coronavirus a bénéficié d'une sédation par isoflurane inhalé. Exception faite de ces 2 périodes, le recrutement a été régulier avec 2 à 3 patients par trimestre.

Ce faible effectif global est responsable d'un manque de puissance statistique. Afin de contrer cette limite de puissance, nous avons opté pour une comparaison avant-après, chaque patient devenant ainsi son propre témoin. Si ce choix permet de limiter le nombre de patients et la difficulté que représente la sélection de patients « témoins » dans cette étude avec une grande variabilité inter-individuelle, il entraîne un biais lié à l'exposition séquentielle à la sédation conventionnelle puis à l'isoflurane inhalé. Après 24 heures, les effets de la sédation initiale ne se sont certainement pas levés chez tous les patients de l'étude, en particulier ceux présentant une insuffisance rénale.

Troisièmement, la méthodologie rétrospective de l'étude a entraîné une grande variabilité dans le choix des sédations qui étaient en place et celles qui ont parfois été maintenues en même temps que l'isoflurane inhalé. Ceci rend les résultats portant sur les autres sédations difficiles à interpréter, en particulier pour les sédations peu utilisées (kétamine, lévomépromazine, dexmédétomidine).

Finalement, le choix de la période analysée autour du changement de sédation, soit les 24 heures avant et après changement pour l'isoflurane reste très discutable. Ce choix a été fait devant la très grande variabilité inter-individuelle dans les durées de sédation. Dix patients ont reçu une sédation par isoflurane pendant moins de 24 heures et 7 en ont reçu plus de 7 jours. Il a donc fallu choisir une fenêtre d'étude, et celle retenue permet d'avoir des données comparables pour tous les patients. De plus, ce choix permet également de s'affranchir dans une certaine mesure de l'évolution de la pathologie sous-jacente. En effet, certains patients ont

reçu de l'isoflurane très tôt au cours de leur hospitalisation alors qu'ils présentaient une pathologie qui s'aggravait, alors que d'autres ont bénéficié d'isoflurane à une phase plus avancée avec une pathologie sous-jacente stabilisée ou guérie.

CONCLUSION

Notre étude rétrospective sur 26 patients hospitalisés en réanimation chirurgicale suggère que la sédation par isoflurane inhalé avec le système Mirus serait une alternative efficace pour la sédation. Il semblerait par ailleurs que cette sédation présente peu d'effets indésirables et soit bien tolérée sur le plan hémodynamique, rénal et hépatique.

L'isoflurane inhalé pourrait présenter un intérêt particulier pour la sédation de patients qui présentent des difficultés de sédation. Cette étude préliminaire pourra permettre de réaliser une étude prospective évaluant l'isoflurane inhalé comme alternative de sédation chez une population de patients difficiles à sédaté en réanimation chirurgicale.

Une autre étude portant sur une population différente va débuter en cette fin d'année dans le service de réanimation chirurgicale et visera à étudier le délai d'extubation après une sédation prolongée au-delà de 3 jours soit par isoflurane inhalé, soit par midazolam intraveineux, chez des patients présentant un choc septique. Les résultats de cette étude pourrait permettre d'étendre les indications de l'isoflurane inhalé pour la sédation des patients hospitalisés en réanimation.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Sauder P, Andreoletti M, Cambonie G, Capellier G, Feissel M, Gall O, Goldran-toledano D, Kierzek G, Mateo J, Mentec H, Mion G, Rigaud J, Seguin P. Conférence de consensus commune (SFAR-SRLF) en réanimation. *Réanimation* 2008; 17: 600–612.
- [2] Porhomayon J, A Joude P, Adlparvar G, A El-Solh A, D Nader N. The Impact of High Versus Low Sedation Dosing Strategy on Cognitive Dysfunction in Survivors of Intensive Care Units: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiovasc Thorac Res* 2015; 7: 43–48.
- [3] Boyadjiev I, Albanèse J. Sédation du patient présentant un syndrome de détresse respiratoire aiguë. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008; 27: 604–610.
- [4] Peluso L, Monleon Lopez B, Badenes R. Sedation in TBI Patients. In: *Traumatic Brain Injury - Neurobiology, Diagnosis and Treatment*. IntechOpen, p. 13.
- [5] Kang J, Lee M, Ko H, Kim S, Yun S, Jeong Y, Cho Y. Effect of nonpharmacological interventions for the prevention of delirium in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2018; 48: 372–384.
- [6] Rivosecchi RM, Kane-Gill SL, Svec S, Campbell S, Smithburger PL. The implementation of a nonpharmacologic protocol to prevent intensive care delirium. *J Crit Care* 2016; 31: 206–211.
- [7] Umbrello M, Sorrenti T, Mistracchi G, Formenti P, Chiumello D, Terzoni S. Music therapy reduces stress and anxiety in critically ill patients: A systematic review of randomized clinical trials. *Minerva Anesthesiol* 2019; 85: 886–898.
- [8] Dalmas S. Benzodiazépines et antagoniste. In: *Pharmacologie en anesthésiologie*. 1994, pp. 101–114.
- [9] Oldenhof H, de Jong M, Steenhoek A, Janknegt R. Clinical pharmacokinetics of midazolam in intensive care patients, a wide interpatient variability? *Clin Pharmacol Ther* 1988; 43: 263–9.
- [10] McKenzie CA, McKinnon W, Naughton DP, Treacher D, Davies G, Phillips GJ, Hilton PJ. Differentiating midazolam over-sedation from neurological damage in the intensive care unit. *Crit care* 2005; 9: R32–R36.
- [11] Kierzek G, Pourriat J-L. Sédation en réanimation de l'adulte. *EMC - Anesthésie-Réanimation* 2005; 2: 1–13.
- [12] Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily Interruption of Sedative Infusions in Critically Ill Patients Undergoing Mechanical Ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342: 1471–1477.
- [13] Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The Use of Continuous IV Sedation Is Associated With Prolongation of Mechanical Ventilation. *Chest* 1998; 114: 541–548.
- [14] Lienhart A, Deriaz H. Pharmacocinétique des agents anesthésiques par inhalation. In: *Pharmacologie en anesthésiologie*. 1994, pp. 33–52.
- [15] Steib A, Otteni J-C. Pharmacodynamie des anesthésiques par inhalation. In: *Pharmacologie en anesthésiologie*. 1994, pp. 53–70.
- [16] Njoku D, Laster MJ, Gong DH, Eger EI, Reed GF, Martin JL, Martin JL. Biotransformation of Halothane, Enflurane, Isoflurane, and Desflurane to Trifluoroacetylated liver proteins: Association between protein acylation and hepatic injury. *Anesth Analg* 1997; 173–178.
- [17] Fee JPH, Thompson GH. Comparative tolerability profiles of the inhaled anaesthetics. *Drug Saf* 1997; 16: 157–170.
- [18] Walsh CT. Propofol: Milk of Amnesia. *Cell* 2018; 175: 10–13.
- [19] Skues MA, Prys-Roberts C. The pharmacology of propofol. *J Clin Anesth* 1989; 1: 387–400.
- [20] Krajčová A, Waldauf P, Anděl M, Duška F. Propofol infusion syndrome: A structured review of experimental studies and 153 published case reports. *Crit Care* 2015; 19: 1–9.

- [21] Honore PM, Spapen HD. Propofol infusion syndrome: early blood purification to the rescue? *Crit Care* 2016; 20: 197.
- [22] Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anesth* 2011; 58: 911–923.
- [23] Mion G, Villevieille T. Ketamine Pharmacology: An Update (Pharmacodynamics and Molecular Aspects, Recent Findings). *CNS Neurosci Ther* 2013; 19: 370–380.
- [24] Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P, Pereira EFR, Albuquerque EX, Thomas CJ, Zarate CA, Gould TD. Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: Insights into therapeutic mechanisms. *Pharmacol Rev* 2018; 70: 621–660.
- [25] Panzer O, Moitra V, Sladen RN. Pharmacology of Sedative-Analgesic Agents: Dexmedetomidine, Remifentanyl, Ketamine, Volatile Anesthetics, and the Role of Peripheral Mu Antagonists. *Anesthesiol Clin* 2011; 29: 587–605.
- [26] Salahudeen MS, Wright CM, Peterson GM. Esketamine: new hope for the treatment of treatment-resistant depression? A narrative review. *Ther Adv Drug Saf* 2020; 11: 1–23.
- [27] Keating GM. Dexmedetomidine: A Review of Its Use for Sedation in the Intensive Care Setting. *Drugs* 2015; 75: 1119–1130.
- [28] Sacerdote P, Franchi S, Panerai AE. Non-analgesic effects of opioids: Mechanisms and potential clinical relevance of opioid-induced immunodepression. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 6034–6042.
- [29] Ellmauer S. Sufentanil. *Anaesthetist* 1994; 43: 143–158.
- [30] Chauvin M. Analgésiques morphiniques. In: *Pharmacologie en anesthésiologie*. 1994, pp. 115–149.
- [31] Vinik HR, Kissin I. Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanyl infusion in humans. *Anesth Analg* 1998; 86: 1307–1311.
- [32] Koppert W, Sittl R, Scheuber K, Alsheimer M, Schmelz M, Schüttler J. Differential modulation of remifentanyl-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by S-ketamine and clonidine in humans. *Anesthesiology* 2003; 99: 152–159.
- [33] Kong KL, Willatts SM, Prys-Roberts C. Isoflurane compared with midazolam for sedation in the intensive care unit. *BMJ* 1989; 298: 1277–1280.
- [34] Soukup J, Schärff K, Kubosch K, Pohl C, Bomplitz M, Kompardt J. State of the art: Sedation concepts with volatile anesthetics in critically ill patients. *J Crit Care* 2009; 24: 535–544.
- [35] Sackey P V, Martling C-R, Granath F, Radell PJ. Prolonged isoflurane sedation of intensive care unit patients with the Anesthetic Conserving Device. *Crit Care Med* 2004; 32: 2241–2246.
- [36] Bomberg H, Glas M, Groesdonk VH, Bellgardt M, Schwarz J, Volk T, Meiser A. A novel device for target controlled administration and reflection of desflurane - the Mirus™. *Anaesthesia* 2014; 69: 1241–1250.
- [37] Herzog-Niescery J, Vogelsang H, Gude P, Seipp H-M, Uhl W, Weber TP, Bellgardt M. Environmental safety: Air pollution while using MIRUS™ for short-term sedation in the ICU. *Acta Anaesthesiol Scand* 2019; 63: 86–92.
- [38] L'her E, Dy L, Pili R, Prat G, Tonnelier J-M, Lefevre M, Renault A, Boles J-M. Feasibility and Potential Cost/Benefit of Routine Isoflurane Sedation Using an Anesthetic-Conserving Device: a Prospective Observational Study. *Respir Care* 2008; 53: 1295–1303.
- [39] Bösel J, Purruicker JC, Nowak F, Renzland J, Schiller P, Pérez EB, Poli S, Brunn B, Hacke W, Steiner T. Volatile isoflurane sedation in cerebrovascular intensive care patients using AnaConDa®: Effects on cerebral oxygenation, circulation, and pressure. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1955–1964.
- [40] Spencer EM, Willatts SM, Prys-Roberts C. Plasma inorganic fluoride concentrations during and after prolonged (greater than 24 h) isoflurane sedation: effect on renal function. *Anesth Analg* 1991; 73: 731–737.

- [41] Bisbal M, Arnal J-M, Passelac A, Sallée M, Demory D, Donati S-Y, Granier I, Corno G, Durand-Gasselín J. Efficacité, tolérance et coût d'une sédation par sévoflurane en réanimation. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011; 30: 335–341.
- [42] Martin J. Evidence and consensus-based German guidelines for the management of analgesia, sedation and delirium in intensive care – short version. *Ger Med Sci* 2010; 8: Doc02.
- [43] Bellgardt M, Bomberg H, Herzog-Niescery J, Dasch B, Vogelsang H, Weber TP, Steinfort C, Uhl W, Wagenpfeil S, Volk T, Meiser A. Survival after long-term isoflurane sedation as opposed to intravenous sedation in critically ill surgical patients. *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33: 6–13.
- [44] Jabaudon M, Boucher P, Imhoff E, Chabanne R, Bastien Faure JS, Roszyk L, Thibault S, Blondonnet R, Clairefond G, Guerin R, Perbet S, Cayot S, Godet T, Pereira B, Sapin V, Bazin JE, Futier E, Constantin JM. Sevoflurane for sedation in acute respiratory distress syndrome a randomized controlled pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 792–800.
- [45] Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal P V., Keane KA, Tesoro EP, Elswick RK. The Richmond Agitation-Sedation Scale: Validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1338–1344.
- [46] Vincent J-L, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707–710.
- [47] Spencer EM, Willatts SM. Isoflurane for prolonged sedation in the intensive care unit; efficacy and safety. *Intensive Care Med* 1992; 18: 415–421.
- [48] Mencía S, Palacios A, García M, Llorente AM, Ordóñez O, Toledo B, López-Herce J. An Exploratory Study of Sevoflurane as an Alternative for Difficult Sedation in Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med* 2018; 19: e335–e341.
- [49] Arnold JH, Truog RD, Rice SA. Prolonged Administration of Isoflurane to Pediatric Patients During Mechanical Ventilation. *Anesth Analg* 1993; 76: 520–526.
- [50] Preckel B, Bolten J. Pharmacology of modern volatile anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005; 19: 331–348.
- [51] Jerath A, Parotto M, Wasowicz M, Ferguson ND. Volatile Anesthetics. Is a New Player Emerging in Critical Care Sedation? *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 1202–1212.
- [52] Kharasch ED, Schroeder JL, Liggitt HD, Ensign D, Whittington D. New Insights into the Mechanism of Methoxyflurane Nephrotoxicity and Implications for Anesthetic Development (Part 1). *Anesthesiology* 2006; 105: 726–736.
- [53] Kharasch ED, Schroeder JL, Liggitt HD, Ensign D, Whittington D. New Insights into the Mechanism of Methoxyflurane Nephrotoxicity and Implications for Anesthetic Development (Part 2). *Anesthesiology* 2006; 105: 737–745.
- [54] Osborne MA, Eddleston JM, McNicoll W. Inorganic fluoride concentration after long-term sedation with isoflurane. *Intensive Care Med* 1996; 22: 677–682.
- [55] Peiris LJ, Agrawal A, Morris JE, Basnyat PS. Isoflurane hepatitis-induced liver failure: A case report. *J Clin Anesth* 2012; 24: 477–479.
- [56] Sackey P V., Martling C-R, Carlswärd C, Sundin Ö, Radell PJ. Short- and long-term follow-up of intensive care unit patients after sedation with isoflurane and midazolam—A pilot study. *Crit Care Med* 2008; 36: 801–806.

ANNEXE : Résumé du protocole accepté de l'étude ISOREA

Titre de l'étude/code Promoteur	Comparaison du délai d'extubation après une sédation prolongée par isoflurane inhalé grâce au dispositif MIRUS® ou par midazolam injecté par voie intraveineuse continue chez les patients en choc septique en réanimation. <i>ISOREA - 2018/0348/HP</i>
Investigateur principal	Dr Antoine LEFEVRE-SCELLES Service de Réanimation chirurgicale CHU - Hôpitaux de Rouen
Classification	Recherche impliquant la personne humaine de catégorie 1° portant sur le médicament et sur les préparations de thérapie cellulaire définies à l'article L. 1243-1 - Recherche interventionnelle qui comporte une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle (Médicament - phase IV)
Promoteur	Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation CHU-Hôpitaux de Rouen 1 rue de Germont 76031 Rouen Cedex Tél. : 02 32 88 82 65
Type d'essai	Monocentrique, prospectif, contrôlé, randomisé, en simple insu
Population concernée	Patients majeurs admis en réanimation chirurgicale au CHU de Rouen pour choc septique et nécessitant une sédation de plus de 3 jours et maximum de 10 jours.
Objectifs de l'étude	<p><u>Objectif principal :</u> Montrer une réduction du délai d'extubation après une sédation prolongée de plus de 3 jours et maximum de 10 jours par isoflurane inhalé grâce au dispositif MIRUS® comparé à une sédation intraveineuse continue par midazolam chez des patients présentant un choc septique en réanimation chirurgicale.</p> <p><u>Objectifs secondaires :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Montrer une diminution du délai de réveil avec une sédation par isoflurane inhalé, 2. Montrer une diminution de la durée totale de sédation et de ventilation mécanique avec une sédation par isoflurane inhalé, 3. Montrer une diminution de la durée de séjour en réanimation et de séjour hospitalier avec une sédation par isoflurane inhalé, 4. Mesurer l'impact du type de sédation sur la survie globale à 28 jours et 90 jours, 5. Mesurer l'impact du type de sédation sur la durée de sédation à 3, 7 et 10 jours, 6. Etudier l'incidence des événements intercurrents selon le protocole de sédation, 7. Quantifier les besoins en amines vasopressives et morphiniques en fonction du protocole de sédation ainsi que les doses d'hypnotique utilisées 8. Mesurer l'impact du type de sédation sur l'arrêt de ventilation mécanique à 28 et 90 jours 9. Déterminer si les retards de réveil et d'extubation observés sont imputables à un défaut de métabolisme ou d'élimination

	<p>du midazolam,</p> <p>10. Comparaison les coûts directs des deux modes de sédation</p>
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Patients majeurs, • Sédatisés par midazolam et sufentanil depuis maximum 3 jours et ventilés de manière invasive, • Présentant une durée de sédation et de ventilation invasive prévue après inclusion comprise entre 3 jours et 10 jours, • Présentant un choc septique selon les critères SEPSIS-3, • Choc septique stabilisé sans nécessité d'augmentation des doses de noradrénaline sur les 6 dernières heures, • Pour les femmes, absence de grossesse en cours : test de grossesse négatif, • Sujets affiliés à un régime de sécurité sociale, • Le patient étant en impossibilité de signer son consentement (situation d'urgence) le consentement sera signé par son représentant ((1) la personne de confiance, ou à défaut, (2) un membre de la famille, ou (3) un proche de la personne concernée). Dans ce cas un consentement de poursuite de l'étude sera demandé par la suite au patient la suite au patient.
Critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Mineurs, • Patients présentant <ul style="list-style-type: none"> • un traumatisme crânien grave • une hypertension intra-crânienne (HTIC) non contrôlée, • un syndrome de détresse respiratoire aiguë sévère selon les critères de Berlin • Traitement par monoxyde d'azote inhalé, • Cirrhose décompensée ou insuffisance rénale chronique dialysée, • Ventilation à fuite ou trachéotomie, • Patient moribond avec survie attendue inférieure à 24 heures, • Patient ayant fait ou devant faire l'objet d'une procédure de limitation des thérapeutiques actives, • Contre-indication à l'utilisation du FORENE, liquide pour inhalation par vapeur (hypersensibilité à l'isoflurane ou à d'autres agents anesthésiques halogénés, prédisposition génétique connue ou suspectée à l'hyperthermie maligne, patients ayant présenté une atteinte hépatique, un ictère, une fièvre inexplicquée, ou une éosinophilie après administration d'un anesthésique halogéné, association aux IMAO non sélectifs), • Contre-indication à l'utilisation du MIDAZOLAM MYLAN 5 mg/ml, solution injectable (IM-IV) ou rectale (hypersensibilité connue aux benzodiazépines ou à l'un des excipients), • Contre-indication à l'utilisation du SUFENTANIL MYLAN 50 µg/ml, solution injectable (hypersensibilité au sufentanil), • Femme enceinte ou allaitante, • Non compréhension de la langue française, • Impossibilité d'informer le représentant du patient et de recueillir son consentement éclairé • Personne privée de liberté par une décision administrative ou judiciaire, placée sous sauvegarde de justice, sous tutelle ou curatelle,

	<ul style="list-style-type: none"> • Patient participant à un autre essai portant sur la sédation, l'extubation ou le réveil et le délire en réanimation, • Matériel de l'étude non disponible, en particulier le Contrôleur MIRUS®.
Critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Refus du patient de poursuivre l'étude après son réveil, • Durée de sédation après randomisation inférieure à 3 jours ou supérieure à 10 jours.
Critères d'évaluation	<p><u>Critère d'évaluation principal :</u> Délai entre le premier arrêt de sédation et l'extubation.</p> <p><u>Critères d'évaluation secondaires :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Délai de réveil défini comme le délai entre l'arrêt de sédation et l'obtention d'un niveau de sédation RASS 0, 2. Durée totale de sédation et de ventilation mécanique, 3. Durée totale de séjour en réanimation et de séjour hospitalier, 4. Mesure de la survie globale à 28 jours et 90 jours définie par la durée entre la date d'inclusion et la date du décès 5. Mesure du délai de réveil à 3, 7 et 10 jours défini par la durée entre le jour du premier arrêt de sédation et un score RASS à 0, 6. Collecte des événements intercurrents : échecs d'extubation, re-sédation, délire, PAVM, 7. Doses en amines vasopressives, hypnotiques et morphiniques sur les 24 heures avant et 72 heures après la randomisation, 8. Mesure du nombre jours sans ventilation mécanique à 28 jours et 90 jours 9. Dosages sanguins de midazolam et de 2 métabolites actifs, le 1-OHM et le 1-OHMG, à la randomisation, à l'arrêt de sédation puis à 24, 48 et 96 heures après arrêt de sédation, 10. Coûts directs de chaque mode de sédation prenant en compte les traitements sédatifs et les dispositifs médicaux nécessaires à leur administration
Traitements	<p><u>2 groupes :</u> Groupe expérimenté : sédation par isoflurane inhalé. Groupe contrôle : sédation par midazolam intraveineux. Randomisation équilibrée 1:1 informatisée</p>
Nombre théorique de patients à randomiser	<p>58, soit 29 par groupe Le calcul d'effectif (50 patients analysables au total, 25 par groupe) repose sur l'hypothèse d'un délai d'extubation de 72 heures (écart type de 48 heures) pour patients sédatisés par midazolam (Groupe contrôle) et de 36 heures (écart type de 24 heures) pour patients sédatisés par isoflurane (Groupe expérimenté) avec une puissance de 90 % et un risque de première espèce de 5 % en situation bilatérale. L'effectif a été majoré de 15 % pour prendre en compte la mortalité inhérente à la réanimation, ce qui donne un effectif total de <u>58 patients</u> à inclure (29 par groupe).</p>
Nombre prévu de centres	1 : CHU de Rouen

<p>Analyse statistique des données</p>	<p>L'analyse sera faite en intention de traiter. L'analyse du critère de jugement principal se fera par une comparaison des moyennes entre les deux bras (isoflurane inhalé contre midazolam intra-veineux) selon le <i>t</i>-test de Student pour variances inégales après transformation logarithmique préalable. Cette comparaison brute sera complétée par une comparaison ajustée au moyen du modèle de régression linéaire.</p>
<p>Calendrier prévisionnel</p>	<p>Durée de la période d'inclusion : 24 mois Durée de participation de chaque personne se prêtant à la recherche : 90 jours Nombre de visites réalisées par la personne se prêtant à la recherche : 11 Durée totale de l'étude : 27 mois</p>

ABSTRACT

Introduction: Sedation is a major issue in intensive care units by ensuring the comfort of the patient during the implementation of therapies such as mechanical ventilation and by playing a full role in the treatment of certain illnesses. The level of sedation must be adapted to the desired objective and sedation must be able to stop quickly once it is no longer necessary. Conventional sedatives (midazolam and propofol) present a risk of addiction in case of prolonged administration leading to a decrease of efficacy. Isoflurane, a volatile halogenated agent, does not present this risk of tachyphylaxis and can now be easily administered in intensive care units using to the Mirus device.

The aim of this study was to evaluate the efficacy of inhaled isoflurane sedation in patients hospitalized in surgical intensive care at the Rouen University Hospital.

Patients and methods: This was a retrospective observational, monocentric study conducted in surgical intensive care at Rouen University Hospital. All patients sedated with inhaled isoflurane between January 1, 2018 and July 1, 2020 were included. The primary endpoint was the efficacy of sedation 3 hours before and after the sedation switch for isoflurane defined by the difference between the observed and prescribed sedation level, assessed on a RASS scale. Secondary endpoints were the dosage of other sedatives used and the tolerance of isoflurane sedation.

Results: In 30 months, 26 patients received inhaled isoflurane sedation. Under conventional sedation, 14 patients (59%) had a sufficient level of sedation, after changing to isoflurane sedation, 26 patients (100%) had sufficient sedation ($p = 0,001$). Sedation with isoflurane decreased the dosage of sufentanil (30 (20 ; 40) $\mu\text{g/h}$ before and 20 (10 ; 20) $\mu\text{g/h}$ after isoflurane switch, $p = 0.01$). There were no clinico-biological signs of poor isoflurane sedation tolerance.

Conclusion: Inhaled isoflurane sedation with the Mirus system appears to be a good alternative for patients experiencing difficult sedation in surgical intensive care units.

Key words: sedation, intensive care, isoflurane

RESUME

Introduction : La sédation est un enjeu majeur en réanimation en assurant le confort du patient lors de la mise en place de thérapeutiques comme la ventilation mécanique et en jouant un rôle à part entière dans le traitement de certaines pathologies. Le niveau de sédation doit être adapté à l'objectif voulu et la sédation doit pouvoir s'arrêter rapidement une fois qu'elle n'est plus nécessaire. Les hypnotiques conventionnels (midazolam et propofol) présentent un risque d'accoutumance en cas d'administration prolongée entraînant une baisse de leur efficacité. L'isoflurane, un agent volatil halogéné, ne présente pas de risque de tachyphylaxie et peut dorénavant être facilement administré en réanimation grâce au dispositif Mirus.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité de la sédation par isoflurane inhalé chez des patients hospitalisés en réanimation chirurgicale au CHU de Rouen.

Matériel et méthodes : Il s'agissait d'une étude observationnelle rétrospective, monocentrique menée en réanimation chirurgicale au CHU de Rouen. Tous les patients sédatisés par isoflurane inhalé entre le 1^e janvier 2018 et le 1^e juillet 2020 ont été inclus. Le critère de jugement principal était l'efficacité de la sédation 3 heures avant et après le changement de sédation par isoflurane définie par la différence entre le niveau de sédation observé et celui prescrit, évalué sur une échelle RASS. Les critères secondaires étaient les posologies des autres sédatifs utilisés et la tolérance de la sédation par isoflurane.

Résultats : En 30 mois, 26 patients ont bénéficié d'une sédation par isoflurane inhalé. Sous sédation conventionnelle, 14 patients (59%) avaient un niveau de sédation suffisant, après changement de sédation pour l'isoflurane, 26 patients (100%) avaient une sédation suffisante ($p = 0,001$). La sédation par isoflurane a permis de diminuer la posologie de sufentanil (30 20 ; 40) $\mu\text{g/h}$ avant et 20 (10 ; 20) $\mu\text{g/h}$ après relai par isoflurane, $p = 0,01$). Il n'y a pas eu de signe clinico-biologique de mauvaise tolérance de la sédation par isoflurane.

Conclusion : La sédation par isoflurane inhalé avec le système Mirus semble être une bonne alternative pour les patients qui présentent des difficultés de sédation en réanimation chirurgicale.

Mots clés : sédation, réanimation, isoflurane