

Année 2017/2018

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

D.E.S. d'Anesthésie-Réanimation

par

Thibault CAMOZZI

Né(e) le 19/09/1989 à Courbevoie (92)

TITRE

SEDATION DU PATIENT INSUFFISANT HEPATIQUE EN
REANIMATION CHIRURGICALE AU CHU DE TOURS : UNE
EVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES

Présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2018 devant un jury
composé de :

Président du Jury : Professeur Marc LAFFON, Anesthésie-Réanimation, Faculté de Médecine -
Tours

Membres du Jury :

Professeur Francis REMERAND, Anesthésie-Réanimation, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Bertrand DEBAENE, Anesthésie-Réanimation, Faculté de Médecine – Poitiers

Docteur Mikael PERIN, Anesthésie-Réanimation, CHU – Tours

Directrice de thèse : *Docteur Martine FERRANDIÈRE, Anesthésie-Réanimation, CHU -
Tours*

**UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

DOYEN

Pr. Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr. Henri MARRET

ASSESEURS

Pr. Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr. Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr. Hubert LARDY, *Moyens – Relations avec l'Université*
Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Pr. François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr. Patrick VOUREC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr. Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr. Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr. André GOUAZE - 1972-1994
Pr. Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr. Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr. Daniel ALISON
Pr. Philippe ARBEILLE
Pr. Catherine BARTHELEMY
Pr. Christian BONNARD
Pr. Philippe BOUGNOUX
Pr. Alain CHANTEPIE
Pr. Pierre COSNAY
Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Pr. Alain GOUDEAU
Pr. Noël HUTEN
Pr. Olivier LE FLOCH
Pr. Yvon LEBRANCHU
Pr. Elisabeth LECA
Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ
Pr. Gérard LORETTE
Pr. Roland QUENTIN
Pr. Alain ROBIER
Pr. Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU –
C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L.
CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET - J.P.
FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L.
GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – J. LAUGIER – P.
LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTRE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C.
MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT –
P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – J.C. ROLLAND – D. ROYÈRE - A. SAINDELLE – J.J.
SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis.....	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne.....	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques	Parasitologie, mycologie
COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague.....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan.....	Réanimation
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand.....	Gériatrie
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOGA Dominique.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier.....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie

LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIÈRE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAÏSSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAGES Jean-Christophe.....	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique.....	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien	Soins palliatifs
POTIER Alain	Médecine Générale
ROBERT Jean.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David	Physiologie
BARBIER Louise	Chirurgie digestive
BERHOUEZ Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERTRAND Philippe.....	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BRUNAUT Paul.....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès.....	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane.....	Biophysique et médecine nucléaire
FAVRAIS Géraldine.....	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
GUILLON Antoine.....	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie
IVANES Fabrice	Physiologie

LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale,	pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques	
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique	
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire	
REROLLE Camille.....	Médecine légale	
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire	
SAUTENET Bénédicte.....	Néphrologie	
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale,	pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess.....	Neurochirurgie	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences	
BOREL Stéphanie.....	Orthophonie	
DIBAO-DINA Clarisse.....	Médecine Générale	
MONJAUZE Cécile.....	Sciences du langage - orthophonie	
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire	
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale	

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

RUIZ Christophe.....	Médecine générale	
SAMKO Boris.....	Médecine générale	

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930	
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930	
COURTY Yves.....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100	
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966	
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930	
GILLOT Philippe.....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282	
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292	
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930	
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100	
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100	
LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930	
LE PAPE Alain.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100	
MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292	
MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966	
PAGET Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100	
RAOUL William.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292	
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100	
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930	

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire.....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier
PERRIER Danièle.....	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA Emmanuelle Praticien Hospitalier
MAJZOUB Samuel Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice..... Praticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira
pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

« Il n’y a guère au monde un plus bel excès que celui de la reconnaissance. »

Jean de la Bruyère

Je tenais à exprimer ma gratitude à certaines personnes (vous avez lu citation ci-dessus, ça promet d’être long...) qui ont toutes eu, à des degrés divers, une place particulière dans la réalisation de cette thèse. Je présente par avance toutes mes excuses à ceux qui seront oubliés (car je suis sûr que ce sera le cas).

Je remercie donc :

- le Pr Marc Laffon, d’être le président de ce jury, et de valider ainsi mon internat au cours duquel il m’a apporté énormément de connaissances, qu’elles soient purement théoriques ou pratico-pratiques, toujours avec beaucoup d’entrain et de passion ;

- le Pr Francis Remerand, de faire partie de mon jury de thèse et de mettre ainsi un point d’orgue à 5 ans d’apprentissages auxquels il a nettement contribué, par son engagement sans relâche pour l’enseignement et la promotion de l’anesthésie-réanimation dans la région ;

- le Pr Bertrand Debaene, qui me fait l’honneur de faire le trajet depuis Poitiers pour juger ce travail, lui qui a également participé à ma formation en début de troisième cycle ; la boucle est ainsi en quelque sorte bouclée ;

- le Dr Martine Ferrandière, ma directrice de thèse, d’abord pour la qualité de tes enseignements, grâce auxquels j’ai la sensation d’être devenu un meilleur médecin ; mais aussi pour avoir accepté de m’encadrer dans la réalisation de ce travail, qui est le fruit de 2 ans et demie d’échanges particulièrement enrichissants. J’ai beaucoup apprécié de travailler à tes côtés et je suis très heureux que cela se poursuive pour mon post-internat ;

- le Dr Mikael Perin, qui fait partie de ce jury de thèse, et qui a également été une des têtes pensantes à l’origine du texte que vous avez sous les yeux. Merci pour ton implication dans ce travail alors que tu avais déjà de nombreux autres projets particulièrement chronophages en cours ;

Mais parce qu’il n’y pas que le jury dans la vie, remercions également tous ceux qui ont participé à ma formation sur le terrain :

- toute l’équipe de la réanimation chirurgicale du service du Pr Rouby à la Pitié Salpêtrière, et en particulier le Dr Charlotte Arbelot, qui est probablement la professionnelle de santé qui fut la plus déterminante dans mon choix de spécialité. Merci Charlotte d’avoir su me transmettre ta passion pour l’anesthésie-réanimation. Merci pour ta patience et tes réponses à mes nombreuses questions quand j’ai eu le privilège d’être ton externe. Merci pour tes conseils et ta gentillesse qui m’ont été particulièrement utiles en toutes circonstances ;

- au CH de Châteauroux, les anesthésistes (Christophe et ses terrines de chevreuil, Gilbert, sa guitare et Jimmy Hendrix, Claude et son accent chantant, Yassine et son jeu d'échecs...) et IADEs (Stéphane, Alban, Mélanie, et tous les autres, vous qui avez probablement été aussi importants que les médecins dans mon apprentissage lors de ce premier semestre), qui m'ont vu « naître » en anesthésie, m'ont chaperonné lors de mes premières intubations, et ont su m'illustrer à merveille à quel point la cohésion était primordiale dans une équipe ; certains moments, qu'ils soient agréables ou difficiles, au cours de ces 6 premiers mois d'internat, personnels comme professionnels, resteront gravés dans ma mémoire ;

- le personnel du bloc opératoire au CH d'Orléans, Adnane et sa moustache, Nidal et son calme, pour toutes les techniques d'ALR que vous m'avez enseignées ; Mohammed et nos péripéties le soir du 14 juillet ; Willy pour la confiance qu'il a su m'accorder, alors que j'étais encore tout jeune interne ; Lolo, Jeremy, Mélanie, Hussein et tous les autres IADEs, grâce à qui les gardes passaient plus vite!

- tous ceux des blocs à Bretonneau, que ce soit les anesthésistes d'Olympe de Gouges (Jean-Christophe, Lucie, Ghada, Christèle, etc, merci de m'avoir inculqué votre rigueur, votre sens de l'organisation, et vos connaissances en matière d'anesthésie obstétricale, et de m'avoir aidé à réviser mes examens de fin de première année!), ou d'ORL et neurochirurgie (merci Wajih, Luc et les autres pour votre présence et vos conseils avisés, qu'ils concernent l'anesthésie ou la vie en général), mais aussi les IADEs qui y travaillent (Guillaume, Romain, Patricia, Jérôme, Vincent, Francine, Sylvie et les autres, vous êtes trop nombreux pour que je vous cite tous, mais c'est un régal de travailler avec vous), de jour comme de nuit ;

- l'équipe d'anesthésie de Clocheville (merci Stéphanie, Elsa et François d'avoir tenté de me faire apprécier la pédiatrie, entre les parents stressés et les enfants bruyants, c'était pas gagné d'avance! Heureusement tout ce petit monde est bien plus calme après qu'on ait débuté le sévoflurane...)

- sans oublier ceux qui travaillent à Trousseau, en PMF (merci Annie-France et Isabelle de m'avoir initié à l'anesthésie en PMF, et de m'avoir donné un aperçu de ce à quoi peuvent ressembler les relations entre anesthésistes et chirurgiens quand ils ont une grande expérience commune), en chirurgie cardiaque (merci Marc-Antoine, Sylvie, Eric, Fabien aka the human juke-box, et Quentin, même si tu ne viens pas de Montargis, de m'avoir révélé les secrets du royaume confidentiel de la CEC, la plupart du temps dans la joie et la bonne humeur) et en chirurgie viscérale (merci Vincent, Amélie, Anne, Raphael, Guy et Sylvie, car même si j'ai été autonomisé en viscérale, j'ai toujours pu compter sur votre aide précieuse et ce en toute circonstance) et - ô ! surprise - tous les IADEs qui y officient également (Dimitri, Françoise, Laetitia, Estelle, les Stéphane et tout et tout), même remarque que pour tous vos collègues, votre professionnalisme est un gage de sécurité quand on travaille avec vous, et en plus votre café est bon !

- pas sûr que ça arrive jusqu'à leurs oreilles dans le contexte actuel, mais, allez, j'ose : merci à la réanimation médicale du CHU, où j'ai pu faire mes premières armes en tant qu'apprenti réanimateur. Merci Emmanuelle et Emmanuelle, Antoine et Youenn, Denis, Julie, Annick et Pierre-François, pour vos enseignements, assez denses, votre rigueur, votre pugnacité pour traquer les diagnostics et les infections, et pour m'avoir poussé à voir plus loin que le bout de mon nez. Même si tout ne s'est pas toujours déroulé comme je le souhaitais, j'ai aussi énormément progressé grâce à vous et je vous en suis reconnaissant ; merci aussi aux infirmier(e)s et aides-soignant(e)s du service, vous êtes des modèles de compétence et d'anticipation, vous m'avez également beaucoup apporté.

- merci à toute l'équipe de la réanimation du CH de Blois pour les 6 mois inoubliables que j'y ai passés, un esprit familial, des médecins attachants et attachés à toujours me mettre dans les meilleures conditions, et mes premières gardes séniorisées. Merci Marc pour ton humanisme et ton humanité, ta générosité et pour tous tes conseils lors de nos nombreuses discussions ; merci Brice et Julien pour votre sens de l'humour et votre professionnalisme, dont j'essaye de m'inspirer au quotidien ; merci Julie pour ta gentillesse et ton efficacité, toujours au service des patients ; merci Emilie de m'avoir démontré qu'on peut être un bon médecin et avoir le temps de se battre en parallèle pour de justes causes ; merci Christèle pour ton aide précieuse quand j'ai pu être dans la difficulté ; et bien entendu, un grand merci à toute l'équipe paramédicale qui m'a accueilli à bras ouverts et a fait de ce service un lieu où je suis venu avec plaisir tous les jours pendant un semestre, mais surtout un lieu où je suis revenu avec joie après l'avoir quitté (dans une cage, certes...) ;

- merci à tout le personnel de chirurgie cardiaque et vasculaire, Béné, Xavier, Lucile, Emmanuelle et Clémence, qui avez partagé avec moi vos connaissances, et m'avez laissé un peu de temps pour terminer cette thèse, et tout le personnel paramédical, pour votre bonne humeur, c'était un cadre agréable pour terminer l'internat ;

- enfin merci à la réanimation chirurgicale du CHU, où j'ai l'impression d'avoir passé plus de temps que dans mon propre chez moi depuis quelques temps, et à priori, ce n'est pas fini ! Merci Anne-Charlotte et Mathilde pour votre adhésion à notre projet avec Martine, pour nous avoir encouragé à le faire et pour nous avoir posé les bonnes questions afin d'en faire un travail plus complet et abouti ; merci aussi pour votre accessibilité au quotidien, votre aide quand j'ai des interrogations (et j'en ai souvent), votre bienveillance, et pour Anne-Cha, pour tes conseils capillaires ; merci Benjamin et Edouard pour vos avis précieux qu'ils concernent les aspects médicaux ou les nombreuses questions existentielles que j'ai eues depuis quelques temps, ayant trait au post-internat ; merci à tous ceux qui ont pris soin au quotidien de nos petits patients cirrhotiques (et des autres), sans qui j'aurais eu un mal fou à vous proposer cette thèse, je parle bien sûr des infirmier(e)s et des aides-soignant(e)s du service, je vous dois une fière chandelle !

- une pensée également pour l'intégralité de mes co-internes qui m'ont tous appris quelque chose à un moment donné, et grâce à qui ces 5 années d'internat sont passées à une vitesse folle.

- merci enfin aux secrétaires médicales de compétition de nos patrons, que ce soit Corinne à Trousseau ou Dodo à Bretonneau, vous êtes vraiment formidables, toujours disponibles et réactives, d'une gentillesse rare, et efficaces de surcroît. Vous m'avez enlevé bien des épines du pied dans diverses situations et vous avez toujours su trouver une solution à mes problèmes. Je te remercie particulièrement Dodo, et j'en profite pour remercier également ton Pilou, pour tout le temps que nous avons passé à tâcher de simplifier le recueil de données. C'était fastidieux mais rudement utile !

Comme le dit Epicure, « ce n'est pas tant l'intervention de nos amis qui nous aide, mais le fait de savoir que nous pourrons toujours compter sur eux. »

Aussi me dois-je de saluer et de remercier certaines personnes qui n'ont pas directement participé à ce travail mais sur qui je sais que je peux m'appuyer. Je remercie donc (par ordre d'apparition dans le film de ma vie) :

- mes amis d'enfance, Alex, Gabi, Faustine, Celia, Camille et Antoine, que je ne vois malheureusement plus autant qu'avant, mais que je retrouve toujours avec autant de plaisir! Ca fait des années que vous subissez mes jeux de mots et vous êtes toujours présents, je trouve ça remarquable. Vous êtes soit très bon public, soit un peu sourds j'imagine ! Merci de m'avoir supporté aussi longtemps. J'espère que vous ne vous lasserez jamais.

- le crew de l'externat, Reda, Cha, les Jéjé, Marine, les Nico, Carou, Malo, Manix, Auriane, Sandy et Clémence, unis comme les 14 doigts de la main, à chaque fois qu'on se retrouve j'ai l'impression de vous avoir quitté la veille ; on a vécu tellement de belles aventures ensemble, des soirées, des voyages, des nuits blanches, des bonnes gamelles sur les pistes noires (qui a dit « bleues » ?!), des raclettes en juillet, des sauts dans la piscine, des parties de tarot, de poker ou de loup garou, que j'ai de quoi écrire un bouquin d'anecdotes sur chacun d'entre vous ! Merci d'avoir été là pour rire avec moi dans les bons moments et, dans les moins bons, de m'avoir réconforté quand il a fallu se relever. J'espère avoir été un aussi bon ami pour vous que vous l'avez été pour moi, et que notre association de malfaiteurs perdurera bien des années encore !

- la team des anesthésistes, à commencer par la promo perdue comme on nous appelle ! Carlito, le Blésois, Matthieu, notre VP conflit d'intérêt/musique d'ambiance, Juju, mon futur frère de cirrhotiques (ou est-ce de cirrhose ?), Mario, le meilleur d'entre nous, Max, el Toro negro, MAB, le plus grand choppeur de la croix moustache, LM, le (bon) chasseur, Manu, la science, et bien sur mon Pierrot (et vos femmes respectives que j'embrasse aussi, en tout bien tout honneur). Merci d'avoir été là pour m'aider à faire la transition entre Paris et la Touraine. C'est un honneur d'avoir grandi en anesthésie-réanimation avec vous et de vous avoir eus comme frères d'armes dans cette zone dangereuse et aride qu'est la région Centre ! On n'a certes pas toujours été attentifs en cours, mais qu'est-ce qu'on s'est marrés ! Merci pour votre bonne humeur et votre excentricité ! On a réussi à faire corps tous ensemble, que ce soit pour bosser les examens ou pour partager une bière (j'ai mis une mais bon, personne n'est dupe !). Merci aux autres promos également, Evan, Sofiane, Olivier, Simon, Laura, Zahida, Thomas, Wajma, Vijou, Julien, PF, Isaure, Margaux, Lauren, Patricia, Léa, Mini-Manue, Valentin, Elric, Sabrina, Marc, Benoît et les autres, pour ces 5 années de rigolade, pour les Croix Moustaches, et même pour certains, pour m'avoir directement aidé pour ce travail de thèse !

- les Castelroussins, Laurie, Kevin, Junien, Aurore, Renaud, Manue, Romain, Clem, Mathilde, Harold et ceux que j'oublie, vous qui avez contribué à faire du fin fond du Berry *the place to be* pendant 6 mois ! Que ce qu'il reste de la cheminée m'en soit témoin, si on fait abstraction des souvenirs un peu flous dans mon esprit, j'aurai toujours une pensée émue en me remémorant ce semestre festif dans cette espèce de grande colocation qu'était le petit internat de Châteauroux.

- merci enfin aux derniers à avoir débarqué dans ma vie, que le hasard a mis sur mon palier à l'internat d'Orléans, Blaise, Marwan, Cedro, Astrid, Hélo, Tristan et Judith, Jerem et Adé, Pierre et Laura, et tous les autres. Là c'était plutôt ambiance colonie de vacances quelques fois, on en a bien profité ! Merci à tous d'avoir payé vos cotisations sans rechigner, c'est grâce à vous si on a tous pu sauter dans les structures gonflables et jouer dans la mousse. Oui, c'était un bel investissement ces cotisations... Certain(e)s sont même devenu(e)s mes coloc par la suite, c'est dire si je vous apprécie ! J'en profite pour passer un coucou à Pierre, mon ultime coloc, la main verte, mélomane, ophtalmo, ce mec à tout pour plaire ! (mesdames, si vous voulez son numéro, contactez-moi par mp !)

- c'est le dernier dans ce paragraphe mais il pourrait être le premier dans la liste tant son aide a été précieuse pour l'écriture de cette thèse : je remercie très chaleureusement Loesha pour avoir usé de son génie en mathématiques pour réaliser les statistiques de cette étude. J'aurais été bien incapable de faire la moitié de ton fantastique travail, je te dois une fière chandelle !

Enfin pour conclure cette thèse - ah non ce sont juste les remerciements -, s'il est vrai qu'on ne choisit pas sa famille, je pense malgré tout que le hasard n'aurait pas pu mieux choisir pour moi. Je terminerai donc cette salve de remerciements par ceux qui me sont le plus cher :

- mes parents, sans qui je ne serais pas là (au propre comme au figuré !).

Merci Papa d'avoir toujours guidé mes pas, même s'il m'a fallu du temps pour réaliser que ta rigueur et parfois ta sévérité n'étaient qu'une façon de me protéger et d'éviter que je ne me repose sur mes lauriers. Merci pour ta générosité sans limite, merci d'avoir toujours cherché à me comprendre, et surtout, pardon d'avoir été un fils ingrat de temps à autre.

Merci Maman pour ta joie de vivre quotidienne, dont j'ai hérité, pour ton optimisme et ton sourire. Merci pour ta sagesse, ta spontanéité et ta simplicité, sans jamais avoir été simpliste pour autant. Merci de m'avoir ouvert au milieu médical durant mon plus jeune âge, même si ce n'était que pour l'arbre de Noël à l'hôpital !

Merci à vous d'avoir toujours veillé sur moi, de m'avoir inculqué vos valeurs, et d'avoir fait de moi l'homme que je suis. Merci d'avoir toujours cru en moi et d'avoir toujours été mes principaux soutiens. Merci d'avoir eu les mots et les gestes justes quand j'ai eu besoin de vous. Merci de m'avoir transmis le goût du travail et de m'avoir appris qu'il était parfois plus important de veiller sur les autres que sur soi, c'est probablement grâce à vous si j'ai voulu devenir médecin depuis tout jeune.

- mon frère Nicolas, grâce à qui j'ai toujours cherché à repousser mes limites, histoire de ne pas perdre aux petits chevaux ou au uno ! Merci frangin d'avoir toléré l'insupportable grand frère que j'ai dû être pour toi plus jeune. Mais s'il te plait, vraiment, en tant que médecin bientôt thésé, je suis obligé de te dire quelque chose : arrête de fumer !

- ma grand-mère, Madeleine, un modèle de bonté et d'altruisme, probablement une autre source d'inspiration lorsque j'ai décidé de faire des études médicales. J'ai toujours été impressionné par ton grand calme et tes mots toujours sages, ta lucidité incroyable (c'est pas évident pour tout le monde à 87 ans !), et cette forme magnifique de bienveillance universelle. Merci pour nos longues conversations en tête à tête depuis quelques années, sache que ce sont pour moi des moments précieux.

- Pierre et Margot, qui certes ne font pas stricto sensu partie de ma famille, mais qui m'ont offert le privilège de m'associer à la leur, en me choisissant pour devenir le parrain de leur fils Charles. Cela fait bien longtemps qu'on se connaît, depuis les virées en scooter entre le Val de Grâce et Saint-Antoine et le hall de la Pitié, j'ai énormément apprécié chaque moment en votre présence, votre enthousiasme et votre harmonie. Je suis heureux de voir que vous êtes épanouis et que votre fiston va bientôt rattraper son parrain !

- enfin, je remercie celle qui est tous les jours à mes côtés depuis quelques années maintenant, qui m'a beaucoup soutenu et aidé pendant que je faisais cette thèse, celle qui fait mon bonheur au quotidien.

Merci ma Julie de rendre chaque journée plus belle que la précédente. Merci de rire à mes pitreries et de me faire rire aussi, d'être là pour me remonter le moral quand j'ai des petits coups de mou, puis de te blottir contre moi tous les soirs. Merci de m'avoir permis de trouver l'équilibre que j'ai longtemps cherché. Merci de m'avoir fait grandir, je pense que c'est grâce à toi que je suis devenu adulte. Je t'aime jusqu'à la planète Mars. <3

TABLE DES MATIERES

RESUME – ABSTRACT	p.14
ABREVIATIONS	p.16
INTRODUCTION	p.17
MATERIEL ET METHODE	p.18
Population étudiée	p.18
Schéma de l'étude	p.20
Critères de jugement	p.21
Analyses statistiques	p.22
RESULTATS	p.23
Etude avant/après	p.23
Questionnaire infirmier	p.26
DISCUSSION	p.27
CONCLUSION	p.33
ANNEXES	p.34
BIBLIOGRAPHIE	p.46

RESUME

Introduction :

La sédation intraveineuse en réanimation peut être la source de retard de réveil, en particulier chez les patients ayant un métabolisme hépatique altéré, et donc une accumulation des médicaments habituels de la sédation. L'usage du sévoflurane, récemment introduit en réanimation, pourrait réduire l'incidence de cette complication.

Matériels et méthodes :

Nous avons réalisé une évaluation des pratiques professionnelles dans le service de réanimation chirurgicale du Centre Hospitalier Universitaire de Tours, un an après l'introduction d'un protocole de sédation par sévoflurane. Il s'agit d'une étude avant/après, monocentrique, en simple aveugle, évaluant les délais de réveil, d'« extubabilité », d'extubation et de sortie de réanimation, chez des patients insuffisants hépatiques sous ventilation mécanique, sédatisés plus de 24 heures ; la tolérance et le retentissement sur le travail infirmier ont également été évalués.

Résultats :

Sur 2 périodes d'1 an, 30 patients ont été sédatisés par voie intraveineuse et 25 par sévoflurane ; la population et les conditions de sédation étaient globalement comparables entre les groupes. Il existe une réduction significative des délais de réveil (18 [9,8 ; 64,5] vs. 3 [0,5 ; 9,2] heures, $p < 0,001$), d'extubabilité (3,3 [1,3 ; 5] vs. 1,4 [0,4 ; 2] jours, $p < 0,02$) et de sortie de réanimation (10 [6 ; 14] vs. 6 [3,5 ; 7,5] jours, $p < 0,01$). En analyse multivariée, ni l'insuffisance rénale, ni l'encéphalopathie hépatique, ni la dose de sufentanil reçue ne peuvent expliquer ces résultats. La tolérance des modes de sédation est comparable. Pour notre unité, ce bénéfice clinique est toutefois à mettre en parallèle avec une augmentation relative de la charge de travail infirmier qu'il génère.

Conclusion :

Cette évaluation avant/après l'introduction d'une sédation halogénée pour les patients insuffisants hépatiques a démontré un bénéfice clinique de la sédation par sévoflurane (réveil, « extubabilité » et sortie de réanimation plus précoces) au prix d'un surplus de travail infirmier. Il convient maintenant de valider ces données par une étude randomisée.

Mots-clefs : réanimation, sédation, insuffisant hépatique, midazolam, sévoflurane, retard de réveil, sevrage de la ventilation mécanique

ABSTRACT

Background :

In an intensive care unit (ICU), intravenous sedation may be the cause of wake-up delays, especially for patients with liver failure, which is responsible of drugs accumulation. Recently introduced in the ICU, inhaled sedation with sevoflurane could reduce the frequency of wake-up delays for these patients.

Methods :

One year after the introduction of a new inhaled sedation protocol with sevoflurane for patients with liver failure, we conducted a professional practice evaluation in our surgical ICU at the CHU of Tours. We did a before/after, monocentric, simple blind study. Intubated patients with liver failure should have been sedated for at least 24 hours. The primary end-points were wake-up times, weaning times, extubation times and the length of ICU stay after sedation discontinuation. Adverse events and the impact of sevoflurane sedation on nurses' workload were also evaluated.

Results :

During 2 periods of 1 year, we included 30 patients who were sedated with intravenous drugs, and then 25 patients who had received sevoflurane sedation. Patients and sedation conditions were not different between the 2 groups. We found a significative reduction of wake-up times (18 [9,8 ; 64,5] vs. 3 [0,5 ; 9,2] hours, $p < 0,001$), weaning time (3,3 [1,3 ; 5] vs. 1,4 [0,4 ; 2] days, $p < 0,02$) and length of stay in the ICU (10 [6 ; 14] vs. 6 [3,5 ; 7,5] days, $p < 0,01$). A multivariate analysis revealed that neither kidney failure, hepatic encephalopathy nor sufentanil doses could explain these results. We found no difference concerning side effects, but sevoflurane sedation slightly increased the nurses' workload.

Conclusion :

We found a clinical benefit for our patients in this before/after professional practice evaluation concerning inhaled sevoflurane sedation for patient with a liver failure. Nevertheless it appears inhaled sedation causes an acceptable increment in the nurses' workload. Our findings have to be confirmed with a randomised controlled trial.

Key-words : intensive care unit, sedation, liver failure, midazolam, sevoflurane, awakening delay, weaning from mechanical ventilation

ABBREVIATIONS

ACLF : Acute on Chronic Liver Failure

ALAT : Alanine Amino Transférase

ASAT : Aspartate Amino Transférase

BIS : Index Bispectral

BPS : Behavioral Pain Scale

EER : Epuration Extra-Rénale

EH : Encéphalopathie Hépatique

EPP : Evaluation des Pratiques Professionnelles

FiO₂ : Fraction inspirée en Oxygène

IDE : Infirmier(e) Diplômé(e) d'Etat

IHA : Insuffisance Hépatique Aiguë

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

IV : Intra-Veineuse

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcome

NAD : Noradrénaline

NASH : Non Alcoholic Steato Hepatitis

PaCO₂ : Pression partielle artérielle en dioxyde de carbone

PaO₂ : Pression partielle artérielle en Oxygène

PAVM : Pneumonie Acquisée sous Ventilation Mécanique

PRIS : Propofol Related Infusion Syndrom

RASS : Richmond Agitation and Sedation Scale

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

SHR : Syndrome Hépto-Rénal

TP : Temps de Prothrombine

VM : Ventilation Mécanique

INTRODUCTION

Depuis 2011, le CHRU de Tours conduit un programme de transplantation hépatique. Notre CHU étant actuellement 3ème centre Français de cette discipline, le recrutement de la réanimation chirurgicale a été modifié par l'essor de cette thématique. Les protocoles de soins, médicaux et paramédicaux ont été repensés avec quelques paragraphes visant à affiner la prise en charge des insuffisants hépatiques en péri-opératoire de transplantation hépatique.

Le protocole historique de sédation comportait l'emploi conjoint de midazolam et de sufentanil pour assurer sédation et analgésie aux patients, et ce quelle que soit la raison de leurs besoins d'algo-sédation profonde. Pour les sédations de courte durée, l'association propofol-remifentanil était plus volontiers utilisée. Enfin dans des cas très particuliers de patients très agités et/ou consommant de fortes doses d'algo-sédation (comme les patients toxicomanes), le sévoflurane associé à un opiacé s'est imposé.

Tous les hypnotiques ou morphiniques intraveineux précédemment cités possèdent une part variable de métabolisme hépatique. (1) L'insuffisance hépatique aiguë sévère et l'insuffisance hépatique chronique ont donc un impact important dans la biotransformation puis l'élimination de ces médicaments. Le retard de réveil, souvent observé chez ces patients défaillants hépatiques sédatisés, pourrait donc être minimisé par l'emploi d'une pharmacopée plus adaptée. Le sévoflurane nous semblant remplir une partie du cahier des charges de cet hypnotique « idéal » pour l'insuffisant hépatique, nous avons décidé, après plusieurs essais concluants, de changer notre protocole et de retenir l'association sévoflurane-sufentanil pour assurer l'algo-sédation profonde de ces patients. Afin d'améliorer notre protocole avant sa version finale nous avons évalué l'impact de ce changement par une auto-EPP de type avant/après, sur ce thème, intégrant l'analyse des conditions de réveil et de la tolérance ainsi que le ressenti de l'équipe d'IDE du service.

MATERIELS ET METHODES

Population étudiée

Sur 2 périodes (sans *wash-out*) d'une durée d'1 an – d'août 2016 à juillet 2017 puis d'août 2017 à juillet 2018 – nous avons recherché, parmi l'intégralité des patients hospitalisés en réanimation chirurgicale au CHU de Tours, tous les patients majeurs, sédatisés plus de 24 heures, chez qui il était connu ou avait été diagnostiqué une insuffisance hépatique, qu'elle soit chronique ou aiguë, quelle que soit son origine.

Les patients insuffisants hépatiques chroniques étaient ceux ayant dans leurs antécédents la notion d'une hépatopathie chronique, ou ceux dont le diagnostic avait été posé par une ponction-biopsie hépatique au cours de l'hospitalisation.

Les cas d'insuffisance hépatique aiguë regroupaient les hépatites fulminantes et les insuffisances hépatiques aiguës sévères. Nous avons sélectionné ces patients en nous basant sur les définitions de Boudjella et al. et de Bernal et al. pour ces 2 entités. (2,3)

Certains patients présentaient une Acute on Chronic Liver Failure (ACLF), définie selon les critères de Moreau et al. (4) La sévérité de l'ACLF était dépendante du nombre de défaillances d'organe, illustrée par le CLIF-SOFA score qu'avaient défini Jalan et al. (5)

Les patients non-inclus l'étaient pour au moins l'un des motifs suivants :

- grossesse évolutive ;
- contre-indication à l'usage du sévoflurane : antécédent personnel d'hypersensibilité au sévoflurane ; antécédent personnel ou familial d'hyperthermie maligne ;
- atteinte neurologique pouvant engendrer un retard de réveil, hors EH : patients cérébrolésés ; arrêt cardio-respiratoire ;
- ACLF avec un score de CLIF-SOFA > 11, dont la mortalité prévisible était > 95% à 3 mois ; (6–8)
- durée de sédation > 8 jours ;
- patient transplanté hépatique avec suites immédiates simples dès le premier jour.

Les patients transplantés hépatiques étaient uniquement inclus s'ils avaient été intubés et sédatisés en amont de la transplantation et avaient pu bénéficier d'une tentative de réveil avant d'être transplantés et/ou en cas de non-fonction du greffon ou de dysfonction du greffon avec récupération retardée.

Pour estimer la comparabilité de nos groupes, nous avons relevé, pour l'intégralité de nos patients, des critères démographiques (âge, sexe, IMC), épidémiologiques (antécédents notables, type de maladie hépatique, score IGS 2), cliniques (présence d'EH) et biologiques (biochimie hépatique et rénale, gazométrie artérielle, hémostase) à l'inclusion.

Schéma de l'étude

Nous avons réalisé une évaluation des pratiques professionnelles (EPP) sur le modèle d'une étude de type avant/après, rétrospective, monocentrique, en simple aveugle.

Nous avons obtenu l'accord de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés pour réaliser cette EPP. Après avis de la Direction de la Qualité et de la Patientèle, nous n'avons pas besoin d'accord du Comité de Protection des Personnes.

Durant la première période, les patients étaient sédatisés par voie IV ; au cours de la seconde période, les patients étaient sédatisés par sévoflurane inhalé. Durant les 2 périodes, un opiacé était associé à l'hypnotique afin d'assurer l'analgésie des patients, essentiellement du sufentanil. En amont de son utilisation dans le cadre de cette EPP, l'ensemble du personnel IDE du service avait reçu une formation spécifique permettant de perfectionner ses connaissances sur l'usage du sévoflurane en réanimation. Son schéma d'utilisation est représenté sur la Figure 1.

La dose d'hypnotique était adaptée afin d'obtenir un RASS (Figure 2) entre -3 et -4. (9,10) Lorsqu'un BIS était utilisé, l'objectif était de maintenir les patients entre 40 et 60. Au cours de la deuxième phase, la FE₅₀ était également minutieusement surveillée. L'analgésie était adaptée pour maintenir les patients avec un BPS (Figure 3) mesuré à +3. (9,11)

Le volume courant était calculé sur une base de 6 mL/kg de poids idéal, comme préconisé par plusieurs études. (12,13) La fréquence respiratoire devait être adaptée pour maintenir une PaCO₂ normale, sans provoquer d'hyperinflation dynamique. Les autres paramètres de VM étaient laissés au libre choix du praticien s'occupant du patient.

En l'absence d'une indication formelle à la poursuite des sédations, les cliniciens se sont posé quotidiennement la question du maintien ou de l'arrêt des sédations. Lorsque les patients réunissaient les critères d'arrêt des sédations classiquement utilisés (14,15), l'arrêt des sédations était fait en un temps, conformément à la stratégie d'optimisation du réveil préconisée par de nombreux auteurs. (16–19) En l'absence de contre-indication, le relai analgésique était entrepris par 1 mg/kg/j de nefopam et 1 à 2 mg/kg/j de kétamine à la seringue électrique. Aucun bolus de kétamine n'était réalisé.

Leur rôle étant prépondérant dans la gestion de la sédation, nous avons complété notre EPP par un questionnaire soumis aux IDE du service concernant leur ressenti à propos de l'usage de la sédation inhalée par sévoflurane. (Annexe 4)

Critères de jugement

Le critère de jugement principal de l'étude était le délai d'« extubabilité ». Ce délai correspond à la durée séparant l'arrêt des sédations du moment auquel le patient était apte à être extubé, sans qu'il soit nécessairement extubé immédiatement.

Pour être considéré comme étant apte à être extubé, un patient devait réunir les critères de réveil, comme définis ci-dessous, être ventilé en ventilation spontanée avec aide inspiratoire, avec une aide inspiratoire ≤ 8 cmH₂ O, une PEP ≤ 5 cmH₂ O et une FiO₂ $\leq 50\%$, et avoir réussi 2 épreuves de ventilation spontanée (VS) consécutives d'au moins 30 minutes, comme préconisé par les sociétés savantes. (20)

Pour les patients extubés avant d'avoir satisfait les critères d'« extubabilité », les délais d'extubation et d'« extubabilité » étaient assimilés. Les patients n'ayant bénéficié d'aucune tentative de réveil étaient exclus du critère de jugement principal mais ils étaient conservés pour les autres analyses.

Nous nous sommes intéressés au délai de réveil des patients, défini comme la durée entre l'arrêt des sédations et l'apparition d'au moins 2 des 3 critères suivants : un score de RASS à 0 ; un BIS > 90 ; une réponse à l'ordre simple à 2 reprises. (21)

Nous avons également relevé le délai d'extubation, défini comme la durée entre l'arrêt des sédations et l'extubation du patient (22), ainsi qu'au délai de sortie de réanimation, défini comme la durée séparant l'arrêt des sédations et la sortie du service.

Par ailleurs, nous avons relevé l'incidence des événements indésirables survenus pendant puis au décours de la période de sédation, c'est-à-dire le taux de mortalité parmi les groupes, la dose moyenne de noradrénaline des patients, la survenue de PAVM, de delirium, d'escarre, et le taux de réintubation. Nous avons de plus évalué le taux d'EH des patients au réveil pour analyser plus finement l'agitation au réveil.

Enfin, nous avons recensé les effets secondaires classiquement imputables à la sédation inhalée par sévoflurane, ou suspectés de l'être. Nous avons donc évalué la PaCO₂ moyenne des patients, l'évolution de leur fonction rénale et le taux d'usage de l'EER parmi les groupes.

Analyses statistiques

Cette étude entrant dans le cadre d'une EPP, il n'était pas nécessaire de calculer le nombre de sujets à inclure.

Les analyses ont été réalisées pour un risque de première espèce α égal à 5%. Les résultats sont exprimés sous la forme médiane [1^{er} interquartile ; 3^{ème} interquartile].

Nous avons évalué nos groupes par le biais de tests non-paramétriques, pour des raisons d'effectif. Concernant les variables quantitatives, nous avons réalisé un test U de Mann-Whitney pour comparer les 2 groupes. Pour l'évaluation des variables qualitatives, nous avons réalisé un test exact de Fisher.

Certaines données pouvaient être assimilées à des facteurs de confusion. Lorsque nous avons mis en évidence une différence significative pour ces données, nous avons réalisé des analyses bivariées afin d'en évaluer l'impact potentiel sur nos résultats. La force des associations observées a été mesurée par le calcul du coefficient de corrélation. Une analyse multivariée a été réalisée sur notre critère de jugement principal.

RESULTATS

Etude avant/après

Au cours des périodes d'intérêt, 1161 patients ont été hospitalisés en réanimation, 593 lors de la première phase et 568 lors de la seconde. Nous avons trouvé 30 patients répondant aux critères d'inclusion durant la première période (groupe IV) et 25 durant la seconde (groupe S). Leurs caractéristiques sont résumées dans le Tableau 5.

Les 2 groupes étaient comparables sur les données démographiques, et aucune d'entre elles n'avait d'influence sur les délais étudiés.

La gravité globale des patients était approchée par l'analyse de leur score d'IGS 2, de leur lactatémie, et de leurs comorbidités rénale et respiratoire, évaluées grâce au stade KDIGO et au rapport $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$. Si les patients du groupe IV avaient un IGS 2 (57,5 [54 ; 72] vs. 54 [36 ; 64], $p < 0,03$) et une lactatémie (5 [2,6 ; 7] vs. 2,6 [1,7 ; 5,6] mmol/L, $p < 0,05$) plus élevés, ceci n'avait finalement pas d'influence sur la mortalité entre les groupes.

Le groupe S comportait plus de patients avec une hépatopathie chronique, essentiellement d'origine éthylique, alors que le groupe IV était composé à un peu plus de 40% de patients avec une IHA. Les différences observées n'avaient pas d'incidence sur la fonction hépatique d'un point de vue biologique, en dehors d'une différence significative du taux d'ALAT (13 [2 ; 28] vs. 3 [1 ; 6] N, $p < 0,02$). Elles n'exerçaient pas non plus d'influence sur les délais évalués.

L'EH était plus fréquente dans le groupe S (20% vs. 56%, $p < 0,02$), mais il n'y avait pas de différence concernant les stades les plus élevés (EH grade III et IV).

La durée de sédation n'était pas différente entre les groupes (2,6 [1,7 ; 3,9] vs. 2,2 [1,4 ; 2,9] jours, $p = 0,06$). Les objectifs de BIS prescrits étaient respectés, et ils étaient équivalents entre les groupes ; les objectifs de RASS étaient dépassés sans qu'il n'y ait non plus de différence entre les groupes. Les patients du groupe IV avaient reçu statistiquement plus de sufentanil que ceux du groupe S (0,25 [0,18 ; 0,38] vs. 0,18 [0,11 ; 0,24] $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, $p < 0,02$), cette différence paraissant peu pertinente cliniquement. (23)

Le Tableau 6 résume les résultats de nos analyses de tolérance. Celle-ci était jugée sur la dose moyenne de noradrénaline reçue, l'incidence des PAVM et l'agitation au réveil. Nous n'avons pas observé de différence entre les groupes pour ces éléments. L'apparition d'escarres était plus fréquente dans le groupe IV (50% vs. 20%, $p < 0,03$), sans que cette différence ne puisse être expliquée par la durée de sédation. L'utilisation du filtre-évaporateur pour l'administration du sévoflurane n'a pas engendré de hausse de la PaCO₂ dans le groupe S par rapport au groupe IV. Le taux de réintubation était identique entre les groupes.

Les délais de réveil, d'« extubabilité » et de sortie de réanimation étaient inférieurs dans le groupe S (respectivement 18 [9,75 ; 64,5] vs. 3 [0,5 ; 9,2] heures, $p < 0,001$; 3,3 [1,3 ; 5] vs. 1,4 [0,4 ; 2] jours, $p < 0,02$; et 10 [6 ; 14] vs. 6 [3,5 ; 7,5] jours, $p < 0,01$). Il n'y avait pas de différence entre les groupes concernant le délai d'extubation. Ces données sont illustrées par les Figures 7 à 10.

Parmi les facteurs que nous avons jugés à même d'influencer ces délais, nous avons testé nos groupes sur l'insuffisance rénale avant et en cours de sédation, et sur l'évolution de la fonction hépatique.

A propos de la fonction rénale, nous avons des proportions d'insuffisants rénaux chroniques semblables entre les groupes, la créatininémie et l'urée des patients étaient également comparables, tout comme les stades KDIGO. En cours de sédation, la probabilité de dégradation de la fonction rénale et de recours à l'EER était supérieure dans le groupe IV (respectivement 60% vs. 23%, $p < 0,02$, et 48% vs. 14%, $p < 0,02$). Indépendamment de l'hypnotique utilisé, et quel que soit le groupe, le seul élément déterminant dans le stade de KDIGO en fin de suivi était le stade de KDIGO avant la sédation. Le coefficient de corrélation était faible dans le groupe IV ($r = 0,46$, $p < 0,001$) ; il s'élevait à 0,8 ($p < 0,0001$) dans le groupe S. Cette donnée n'avait de conséquence sur le délai d'extubabilité que lorsque le KDIGO passait de 0 à 2 en cours de sédation, et ce uniquement dans le groupe IV ($p < 0,03$).

La fonction hépatique n'était pas dégradée par le sévoflurane puisque l'évolution du TP était comparable dans les 2 groupes. Comme avant l'inclusion, il y avait plus de patients atteints d'EH dans le groupe sévoflurane, et cette fois encore, il n'y avait pas de différence entre les groupes concernant les EH sévères. L'EH et sa gravité n'avaient pas d'influence sur les délais analysés.

L'analyse multivariée n'a pas mis en évidence d'autres facteurs que le mode de sédation pour expliquer le raccourcissement du délai d'extubabilité des patients du groupe S. Les délais d'extubation et de sortie de réanimation étaient fortement corrélés au délai d'extubabilité dans chaque groupe.

Questionnaire infirmier

Nous avons obtenu 27 réponses aux questionnaires que nous avons distribués aux IDE de notre service. L'intégralité d'entre eux était globalement satisfaite de l'usage du sévoflurane. La grande majorité (26/27) jugeait l'utilisation du sévoflurane en réanimation simple, mais 16 IDE sur 27 considéraient que son usage augmentait leur charge de travail, de façon acceptable toutefois.

Il y avait 17 IDE parmi les 27 qui trouvaient les modifications de dose de sévoflurane plus rapides à faire effet que celles de midazolam. Quinze IDE avaient l'impression que les patients étaient mieux sédatisés au cours de la période d'usage du sévoflurane.

Vingt des 27 IDE interrogés déclaraient que la qualité du réveil après sédation par sévoflurane était au moins aussi bonne qu'après une sédation intraveineuse, dont 13 la jugeaient meilleure.

Concernant l'usage du sévoflurane en chambre et sur de longues périodes, 11 IDE sur les 27 ont rapporté avoir développé des céphalées – tolérables – au contact du sévoflurane. Plusieurs autres griefs étaient également faits à la sédation par sévoflurane : un effet on/off au réveil obligeant le maintien d'une vigilance accrue après l'arrêt des sédations ; un filtre-évaporateur rendant les nébulisations compliquées à réaliser ; la nécessité de changer la sédation en cas de transport du patient ; un adaptateur pour le prélèvement du sévoflurane complexe à utiliser proprement.

Globalement, tous les IDE ayant répondu étaient cependant satisfaits de la sédation par sévoflurane.

DISCUSSION

Notre EPP met donc en évidence une réduction du délai d' « extubabilité » des patients insuffisants hépatiques sédatisés par sévoflurane par rapport aux patients sédatisés par des hypnotiques intraveineux. Ce travail est, à notre connaissance, le premier à évaluer spécifiquement l'effet du sévoflurane sur le retard de réveil des patients insuffisants hépatiques en réanimation.

Le sévoflurane est le seul agent hypnotique n'ayant presque aucun métabolisme hépatique qui puisse être utilisé en réanimation à l'heure actuelle pour maintenir un patient sédaté plusieurs jours. Le propofol n'est pas indiqué pour une sédation de longue durée devant le risque de PRIS. Le midazolam est fortement dépendant du métabolisme hépatique. Il existe bien une alternative aux 3 hypnotiques précédents, la dexmédétomidine, un agoniste alpha-adrénergique, dont l'emploi comme hypnotique en soins intensifs a fait l'objet de plusieurs études ces dernières années. (24,25) Cependant, la dexmédétomidine n'a jamais été étudiée de façon spécifique chez l'insuffisant hépatique et son métabolisme est fortement dépendant d'une glycuconjugaison directe, menant à la formation de métabolites inactives.

A première vue, notre EPP donc semble confirmer notre hypothèse selon laquelle une molécule ayant une très faible proportion de métabolisme hépatique permettrait d'optimiser la durée de sédation et de VM des patients insuffisants hépatiques. Si les délais de réveil, d'aptitude à être extubé, et de sortie de réanimation sont plus courts après une sédation par sévoflurane, nous n'avons pas pu observer de différence concernant le délai d'extubation. De nombreux facteurs intercurrents peuvent décaler une extubation, ce qui peut expliquer cette absence de différence. Ces résultats sont néanmoins globalement similaires, concernant les délais de réveil et de sortie de réanimation, à ceux qu'avaient mis en évidence Mesnil et al. dans une population moins spécifique de patients de réanimation.

(15)

Il est intéressant de constater que nous avons réussi à mettre en évidence des différences significatives avec des effectifs aussi ténus. Nos résultats sont renforcés par plusieurs éléments qui auraient pu jouer en défaveur du groupe S. Il faut par exemple souligner qu'il y avait 2 patients sédatisés par propofol dans le groupe IV, dont 1 analgésié par remifentanyl, 2 thérapeutiques réputées pour leur élimination rapide. De plus, alors que la fonction hépatique initiale était globalement similaire entre les groupes, le groupe IV comportait une plus large proportion de patients en IHA. Un foie sain récupérant plus vite d'une agression qu'un foie atteint hépatopathie chronique, les patients du groupe IV auraient donc dû éliminer plus vite le midazolam après récupération de leur fonction hépatique.

Nous avons également pu mettre en évidence un raccourcissement des délais étudiés dans le groupe S alors que nous avons un taux d'EH après extubation supérieur dans ce groupe par rapport aux patients sous midazolam. Or, lorsque nous avons élaboré ce travail, nous pensions que la persistance de l'EH au réveil risquait d'être un facteur de confusion qui aurait pu fausser nos analyses et complexifier la mise en évidence d'une différence clinique entre l'usage des différents hypnotiques chez les insuffisants hépatiques.

Nous avons aussi constaté que l'intégralité des patients ayant mis plus de 8 heures à se réveiller sous sévoflurane présentaient une EH clinique après l'extubation. Ceci n'était pas le cas pour les patients du groupe IV, puisque de nombreux patients ayant présenté un retard de réveil n'étaient pas encéphalopathes après l'extubation (seulement 3 patients encéphalopathes parmi les 16 cas de réveil > 8 heures). Ainsi, il est séduisant de penser que pour tout patient insuffisant hépatique sédatisé par sévoflurane et ne se réveillant pas à 8 heures de l'arrêt du sévoflurane, il faut envisager de réaliser rapidement des explorations paracliniques, pour rechercher une cause à cette encéphalopathie (qu'elle soit hépatique ou non), ou une lésion intracrânienne chez des patients susceptibles d'avoir des troubles de la coagulation. Néanmoins, ce postulat nécessite une étude spécifique afin d'être confirmé.

Excepté l'incidence des escarres, plus faible dans le groupe S, l'analyse des évènements indésirables redoutés ne retrouve pas de différence. La réduction de l'incidence des escarres peut être rapprochée du raccourcissement de la durée de séjour en réanimation, bien que cette réduction ne soit que de 4 jours en moyenne. Pour les PAVM, il est probable que la réduction de la durée d'IOT dans le groupe S ne soit pas suffisante pour en attendre un effet sur l'incidence des PAVM surtout avec nos faibles effectifs. L'absence de différence de PaCO₂ moyenne illustre que l'espace mort instrumental surajouté par la présence du filtre-évaporateur peut être contrôlé en adaptant les paramètres ventilatoires des patients. Enfin nous n'avons pas observé plus d'intolérance hémodynamique dans le groupe S.

Ces résultats sont cependant à pondérer en raison de plusieurs points. Tout d'abord, si la fonction rénale des patients des 2 groupes était comparable au moment de leur inclusion, les patients du groupe sévoflurane ont présenté moins fréquemment une dégradation de leur fonction rénale et ont eu moins recours à l'EER. Or l'insuffisance rénale est, au même titre que l'insuffisance hépatique, un facteur de risque d'accumulation du midazolam. (1) Le sévoflurane ayant une élimination respiratoire, il est logique de penser que l'insuffisance rénale ne modifie pas sa demi-vie d'élimination, bien qu'à notre connaissance, aucune étude n'ait été réalisée concernant les délais de réveil des patients insuffisants rénaux sédatisés par sévoflurane. L'accumulation de midazolam liée à une insuffisance rénale est donc un facteur de confusion potentiel pouvant expliquer le retard de réveil des patients insuffisants hépatiques sédatisés par cet hypnotique. En effet, dans le groupe IV, les patients indemnes d'insuffisance rénale aiguë avant la sédation, et qui ont présenté une insuffisance rénale de grade KDIGO 2 en cours de sédation par midazolam, ont un délai de réveil clairement allongé.

Un biais de sélection vient s'ajouter car des modifications de pratique ont eu lieu entre les 2 phases : à la suite de la méta-analyse de Yang (26) en août 2017, portant sur le délai d'instauration de l'EER en réanimation, le recours à l'EER a possiblement été moins précoce pendant la 2^{ème} phase. Néanmoins, une analyse ne portant que sur les patients sans insuffisance rénale chronique et sans dégradation de la fonction rénale en cours de suivi retrouve le même bénéfice de la sédation au sévoflurane sur les délais nous intéressant (cf. Tableau 11).

Enfin, pour compléter la discussion sur l'insuffisance rénale, une sédation par sévoflurane pendant une durée moyenne de 2 jours (4 jours au maximum) n'a pas induit de dégradation de la fonction rénale et nous n'avons pas observé de polyurie. Ceci est en adéquation avec les diverses études réalisées auparavant qui n'ont pas mis en évidence de toxicité rénale consécutive à une sédation prolongée par sévoflurane. (15,27–29) L'évaluation de la fonction rénale est délicate chez le patient insuffisant hépatique, et en particulier chez l'insuffisant hépatique chronique, fréquemment dénutri. (30,31) De plus, ces patients présentant souvent un SHR, il existe donc une certaine logique à employer un hypnotique dénué d'effet néphrotoxique. (32,33) Au total, si la fonction rénale est un facteur de confusion dans notre analyse, il apparaît nettement que, quel que soit le degré de dysfonction rénale, le sévoflurane est un meilleur hypnotique que le midazolam dans cette population.

Deuxième facteur de confusion éventuel pouvant expliquer les délais plus importants observés pour les patients sédatisés par midazolam : la dose de sufentanil. En effet, d'un point de vue statistique, les patients du groupe IV ont reçu une dose de sufentanil légèrement supérieure à celle reçue par les patients du groupe S, et le sufentanil possède un effet sédatif propre. (34,35) L'explication de cette différence provient probablement du mode de préparation du midazolam et du sufentanil, faits dans la même seringue dans notre service. Ainsi, toute modification de dose de midazolam pour atteindre un objectif de RASS suffisant entraînait une hausse de la dose de sufentanil reçue par les patients du groupe IV. Mais la différence mise en évidence ne nous paraît pas suffisamment importante pour être cliniquement probante. Ceci est confirmé par une analyse multivariée qui ne met pas en évidence de lien entre la dose de sufentanil reçue et les délais étudiés.

L'évaluation du délai de réveil était réalisée à partir des relevés de constantes du personnel infirmier. L'instant précis du réveil pouvait donc passer inaperçu (notamment en l'absence d'agitation), rendant potentiellement inexact le délai de réveil relevé. C'est pourquoi nous n'avons pas choisi le délai de réveil comme critère de jugement principal. La surveillance des patients ayant lieu au maximum toutes les 4 heures, et la différence de délai de réveil mise en évidence étant bien supérieure, avec un haut niveau de significativité, cette imprécision nous semble négligeable. Une façon plus objective d'évaluer le réveil des patients aurait été de disposer d'un EEG en continu pour chaque patient, avec un signal d'alarme s'activant lorsque le patient était réveillé. Ceci était techniquement irréalisable dans le cadre de cette EPP. Aussi avons-nous dû déterminer un critère composite cliniquement et simplement évaluable pour définir le réveil. L'objectif d'une telle définition était d'éviter au maximum de déclarer réveillés des patients qui ne l'étaient pas encore.

Autre bémol concernant nos résultats : la profondeur de sédation. Dans notre service l'objectif de RASS se situe entre -3 et -4 de façon à garantir un confort optimal aux patients tout en minimisant le risque de surdosage en sédation. En cas de curarisation, nous avons un objectif de BIS entre 40 et 60. Au cours de la période d'évaluation, les patients avaient une profondeur de sédation comparable entre les groupes. Mais nous avons aussi remarqué que leur RASS moyen était entre -4 et -5, quel que soit le groupe. De plus, en dehors de toute curarisation, avec un BIS inférieur à 60, la majorité des patients étaient RASS -5. La réanimation est certes source de douleurs pour les patients, mais ces douleurs sont moins intenses que celles subies lors d'une intervention chirurgicale. Il est donc probablement nécessaire de reconsidérer nos objectifs de sédation. Pour les patients sans SDRA ni atteinte cérébrale, un objectif de RASS entre -1 et -3 pourrait être suffisant pour assurer aux patients un confort suffisant sans risquer un réveil impromptu et ses conséquences.

De même, un objectif de BIS plus permissif, entre 60 et 70 pourrait éventuellement être une première source de réduction de la fréquence des retards de réveil. Cependant, ces objectifs de sédation allégés pourraient se heurter à la réalité, puisqu'il n'est pas rare d'éprouver des difficultés pour ventiler les patients présentant une EH. En effet, en phase de réveil, leur rythme ventilatoire alterne entre des périodes de polypnée superficielle et des périodes de ventilation lente avec de grands volumes courants. Aucun des modes ventilatoires testés sur ces patients (VSAI, PAV+, Intellivent) ne permet de compenser l'anarchie ventilatoire lors de leur réveil.

Par ailleurs, contrairement aux résultats retrouvés par Mesnil et al. (15) dans leur étude, nous n'avons pas mis en évidence de différence de qualité de réveil entre les groupes, puisqu'il n'y avait pas de différence sur l'incidence de l'agitation au réveil. Ceci est peut-être lié à la spécificité de nos patients qui, comme on l'a vu précédemment, présentaient fréquemment une EH dans le groupe sévoflurane, tandis que les patients du groupe IV étaient moins fréquemment encéphalopathes au réveil.

Enfin, notre EPP repose sur une étude de type avant/après, en simple aveugle, rétrospective de surcroît, et réalisée de façon monocentrique. Elle cumule donc les biais inhérents à ces 4 caractéristiques.

Ces résultats, encourageants à plus d'un titre, nous incitent cependant à travailler aujourd'hui sur la coordination d'un essai randomisé multicentrique en simple aveugle. En attendant que cet essai soit débuté, nous confirmons l'utilisation protocolée du sévoflurane en sédation des insuffisants hépatiques. Il semble toutefois nécessaire de modifier certains points de notre protocole, notamment les objectifs de sédation : l'objectif de RASS recherché pour une sédation satisfaisante devrait donc se situer entre -1 et -3, et, en cas de curarisation, celui de BIS entre 60 et 70. Par ailleurs, concernant l'analgésie de ces patients à risque d'accumulation des médicaments, il pourrait être opportun de proposer d'utiliser non pas du sufentanil, mais du remifentanil, dont l'élimination, plus rapide que celle du sufentanil, est connue pour être indépendante des fonctions hépatiques et rénales, et dont l'usage pour réduire les durées de VM a déjà été évalué. (36,37)

Dans notre unité, la prescription d'une sédation se fait avec un objectif de profondeur de sédation. Les IDE adaptant la posologie des traitements pour atteindre ces objectifs, ils sont donc au cœur de l'optimisation de la sédation. Le questionnaire distribué dans le service met en évidence une satisfaction globale de l'équipe paramédicale vis-à-vis du sévoflurane, mais un nombre non-négligeable des IDE interrogés met en lumière une surcharge de travail liée à l'usage du sévoflurane et certains de ses défauts sont soulignés (essentiellement les difficultés liées à la préparation des seringues de sévoflurane et à la réalisation des aérosols, et la longueur de mise en place du dispositif à l'initiation de la sédation). Il est donc important d'avoir l'adhésion des IDE pour implémenter cette nouvelle technologie qui pourrait leur demander d'adapter leurs conditions de travail. La réalisation de cette EPP nous a permis de travailler en amont avec l'équipe paramédicale pour que les changements apportés soient compris de tous.

CONCLUSION

L'utilisation du sévoflurane pour la sédation prolongée de patients insuffisants hépatiques, aigus comme chroniques, nous a permis de raccourcir les délais de réveil, d'« extubabilité » et de sortie de réanimation. Le sévoflurane, administré en réanimation via un filtre-évaporateur, n'a généré aucun problème de tolérance dans le cadre d'une durée de sédation moyenne légèrement supérieure à 2 jours (4 jours au maximum).

Les résultats de notre EPP semblent poser les bases d'une possible évolution des pratiques cliniques chez les patients insuffisants hépatiques, à condition d'être confirmés par un essai clinique avec une méthodologie adaptée.

ANNEXES

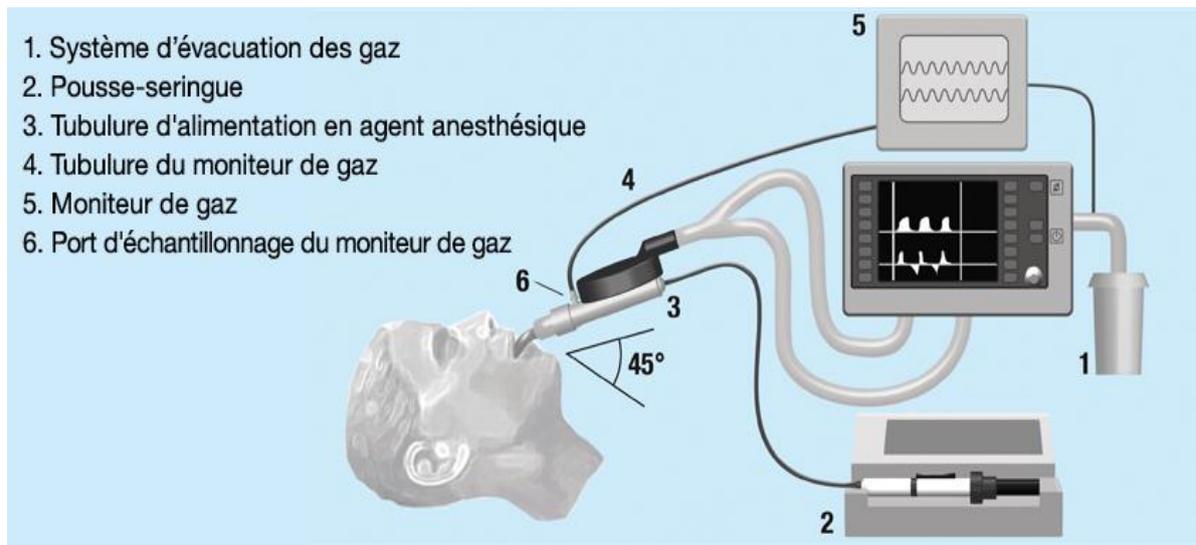


Figure 1 : Schéma d'utilisation du dispositif AnaConDa (Anesthesia Conserving Device) pour la sédation par sévoflurane en réanimation.

+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 tiens pas en place	Anxieux ou craintif, mais mouvements orientés, peu fréquents, non vigoureux, non agressif.
0	Éveillé 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).

Figure 2 : Echelle de sédation et d'agitation de Richmond (RASS)

Critères	Aspects	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 complète	3
	Rétraction	4
Adaptation au respirateur	Agité	1
	Trigge ponctuellement	2
	Lutte contre le ventilateur	3
	Non ventilable	4

Figure 3 : Echelle comportementale de douleur (BPS)

Annexe 4 : Questionnaire de retour d'expérience IDE à propos de l'usage du sévoflurane

1) Combien d'années d'expérience en réanimation avez-vous ?

2) Aviez-vous déjà utilisé la sédation par sévoflurane avant 2017 ?

- Non
- Oui

3) Pendant ces 2 dernières années, au cours d'environ combien de journées de travail avez-vous utilisé le sévoflurane ?

- < 10 jours
- entre 10 et 20 jours
- > 20 jours

4) Trouvez-vous le dispositif de sédation inhalée par sévoflurane :

- simple à utiliser
- complexe à utiliser

4 bis) Si vous avez répondu « complexe à utiliser », quelle(s) étape(s) de son utilisation vous semble(nt) complexe ?

5) Depuis que sa fréquence d'utilisation a augmenté dans le service, vous sentez-vous :

- moins à l'aise qu'avant
- aussi à l'aise qu'avant
- plus à l'aise qu'avant

6) Concernant le sévoflurane, estimez-vous que son usage génère une charge de travail :

- supérieure à celle générée par le midazolam
- similaire à celle générée par le midazolam
- inférieure à celle générée par le midazolam

6 bis) Si vous avez répondu « supérieure à celle du midazolam » : cette surcharge de travail vous semble-elle acceptable ?

- Non
- Oui

7) Concernant les patients sous sévoflurane, estimez-vous que leur sédation est :

- de moins bonne qualité qu'avec le midazolam
- d'aussi bonne qualité qu'avec le midazolam
- de meilleure qualité qu'avec le midazolam

8) Concernant les patients sous sévoflurane, estimez-vous que leur réveil est :

- de moins bonne qualité qu'avec le midazolam
- d'aussi bonne qualité qu'avec le midazolam
- de meilleure qualité qu'avec le midazolam

9) Concernant l'adaptation de la sédation aux besoins du patient et aux prescriptions médicales, estimez-vous qu'avec le sévoflurane, l'adaptation est :

- plus facile et plus rapide qu'avec le midazolam
- moins facile mais plus rapide qu'avec le midazolam
- plus facile mais moins rapide qu'avec le midazolam
- moins facile et moins rapide qu'avec le midazolam

10) Etes-vous globalement satisfait concernant l'usage du sévoflurane ?

- Non
- Oui

11) Etes-vous physiquement gêné par l'usage de gaz halogéné (maux de tête...) ?

- Non
- Oui

12) Si oui, cette gêne est-elle supportable lors d'un travail en 7h40 (jour) ou 10h (nuit) ?

- Non
- Oui

13) Nous avons fait une EPP sur l'utilisation du sévoflurane chez l'insuffisant hépatique en remplacement du midazolam pour évaluer si le réveil était plus précoce avec l'halogéné. Avant même l'analyse des données et selon votre expérience quelle pourrait être la réponse ?

- réveil plus précoce
- réveil moins précoce

14) Avez-vous des commentaires à faire concernant l'usage de l'AnaConDa :

Tableau 5 : Composition des populations d'étude

Groupes	IV (n=30)	S (n=25)	
Données générales :			
- âge (années)	66 [56 ; 69]	58 [50 ; 64]	NS
- femmes (n)	7	7	NS
- IMC (kg/m ²)	26,9 [23,7 ; 30,1]	25,9 [21,7 ; 30,1]	NS
- IGS 2	57,5 [54 – 72]	54 [36 ; 64]	p < 0,03
Antécédents :			
- BPCO (n)	6	3	NS
- IRC (n)	2	1	NS
Défaillance hépatique :			
- cirrhose éthylique (n)	14	21	p < 0,01
- cirrhose NASH (n)	2	2	NS
- cirrhose virale (n)	0	3	-
- autre cirrhose (n)	3 *	2 **	NS
- IHA (n)	16	2	p < 0,001
Child :	10 [8,5 ; 12]	12 [10 ; 14]	NS
EH :			
- pas d'EH (n)	24	11	p < 0,02
- EH grade 1-2 (n)	2	9	NS
- EH grade 3-4 (n)	4	5	NS
Biologie :			
- ASAT (N)	18 [4 ; 58]	4 [2 ; 17]	NS
- ALAT (N)	13 [2 ; 28]	3 [1 ; 6]	p < 0,02
- Bilirubine totale (µmol/L)	46 [20 ; 135]	55 [31 ; 96]	NS
- TP (%)	37 [24 ; 45]	37 [28 ; 46]	NS
- créatinine (µmol/L)	158 [82 ; 217]	93 [69 ; 153]	NS
- KDIGO (grade)	1 [0 ; 2]	0 [0 ; 2]	NS
- urée (mmol/L)	11 [6 ; 17]	10 [7 ; 15]	NS
- PaO ₂ /FiO ₂	298 [151 ; 406]	194 [148 ; 300]	NS
- PaCO ₂ (mmHg)	36 [30 ; 42]	37 [31 ; 42]	NS
- lactate (mmol/L)	5 [2,6 ; 7]	2,6 [1,7 ; 5,6]	p < 0,05
Phase de sédation :			
- durée de sédation (jours)	2,6 [1,7 ; 3,9]	2,2 [1,4 ; 2,9]	NS
- RASS moyen	- 4,3 [-4,8 ; -3,4]	- 4,4 [-5 ; -4]	NS
- BIS moyen	43 [38 ; 56]	51 [45 ; 55]	NS
- sufentanil moyen (µg/kg/h)	0,25 [0,18 ; 0,38]	0,18 [0,11 ; 0,24]	p < 0,02

IV : Sédation intraveineuse. S : Sédation inhalée par sévoflurane

Médiane [1^{er} interquartile ; 3^{ème} interquartile]

* 2 cirrhoses biliaires secondaires et 1 cirrhose post-bilharziose

** 1 cirrhose médicamenteuse sur intoxication chronique au paracétamol et 1 cirrhose hémochromatosique

Tableau 6 : Evaluation de la tolérance des différents types de sédation

Groupe	IV (n = 30)	S (n = 25)	
<i>Mortalité (n)</i>	9	6	NS
<i>NAD moyenne (µg/kg/min)</i>	0,32 [0,08 ; 0,40]	0,12 [0,03 ; 0,26]	NS
<i>PaCO2 moyenne (mmHg)</i>	37 [36 ; 41]	39 [37 ; 44]	NS
<i>Dégradation rénale (n)</i>	15	5	p < 0,02
<i>EER (n)</i>	14	4	p < 0,03
<i>PAVM (n)</i>	6	5	NS
<i>ΔTP (%)</i>	+ 12,5 [-4 ; 28]	+2 [-2 ; 11]	NS
<i>EH au réveil (n)</i>	4/21	11/20	p < 0,01
<i>Agitation (n)</i>	8/21	5/20	NS
<i>Réintubation (n)</i>	3/21	6/20	NS
<i>Escarre (n)</i>	15	5	p < 0,02

IV : Sédation intraveineuse. S : Sédation inhalée par sévoflurane

Médiane [1^{er} interquartile ; 3^{ème} interquartile]

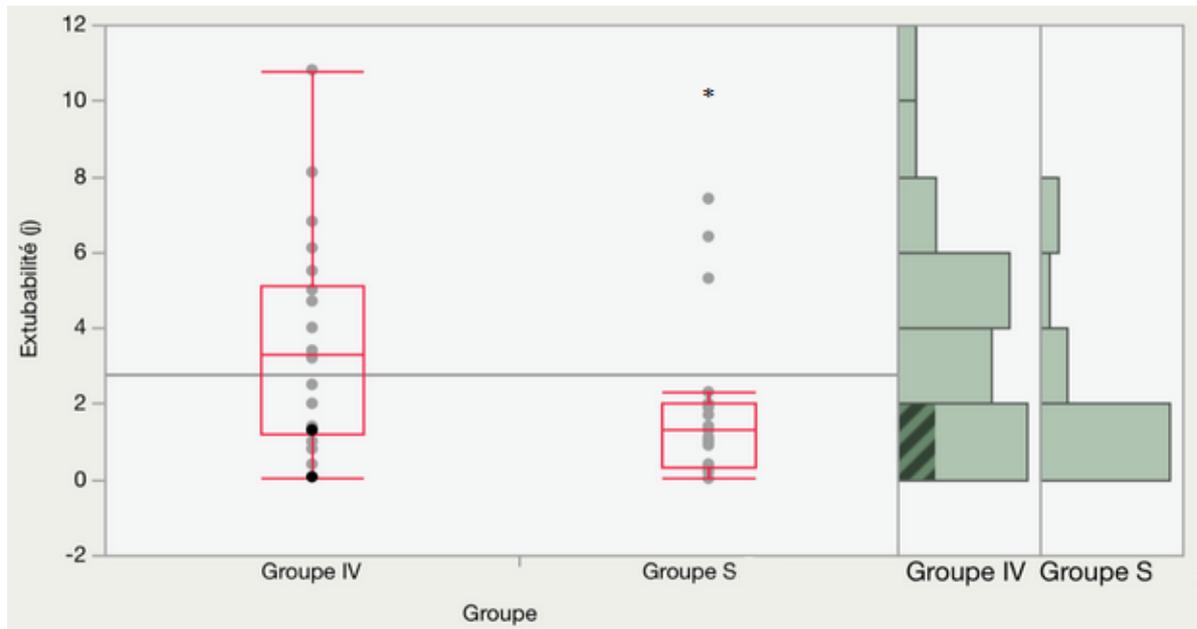


Figure 7 : Délai d'« extubabilité » en fonction du type de sédation.

IV : sédation intraveineuse. S : sédation inhalée par sévoflurane

En hachuré, les patients sous propofol dans le groupe IV.

Les boîtes à moustache représentent la médiane, le 1^{er} et le 3^{ème} interquartile, le 10^{ème} et le 90^{ème} centile.

* représente un risque de première espèce $p < 0,05$

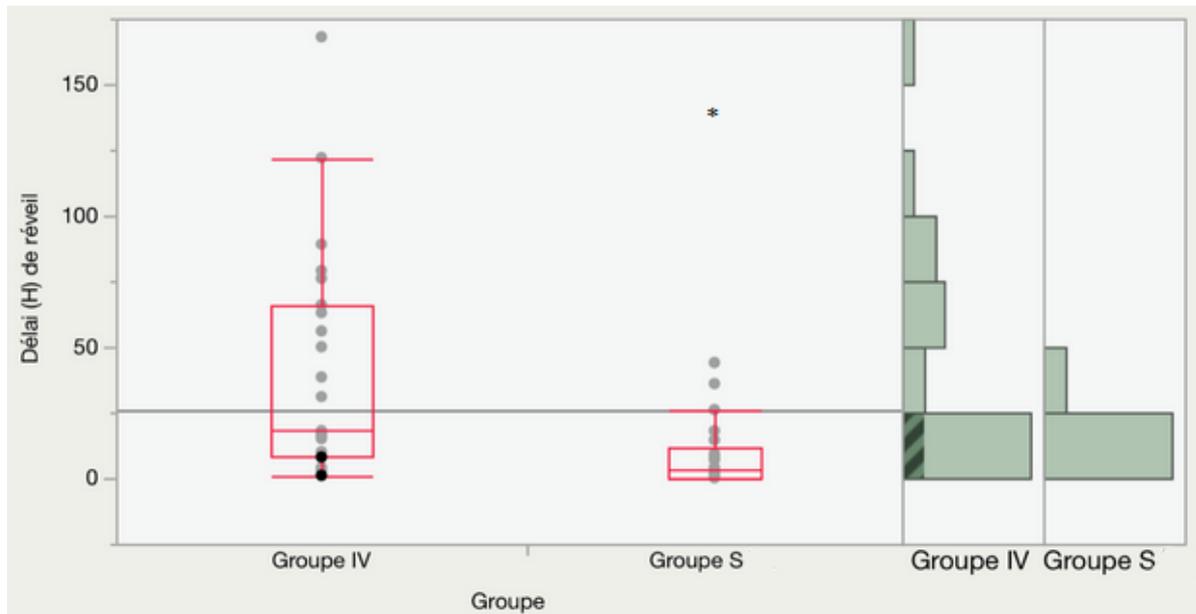


Figure 8 : Délai de réveil en fonction du type de sédation.

IV : sédation intraveineuse. S : sédation inhalée par sévoflurane

En hachuré, les patients sous propofol dans le groupe IV.

Les boîtes à moustache représentent la médiane, le 1^{er} et le 3^{ème} interquartile, le 10^{ème} et le 90^{ème} centile.

* représente un risque de première espèce $p < 0,05$

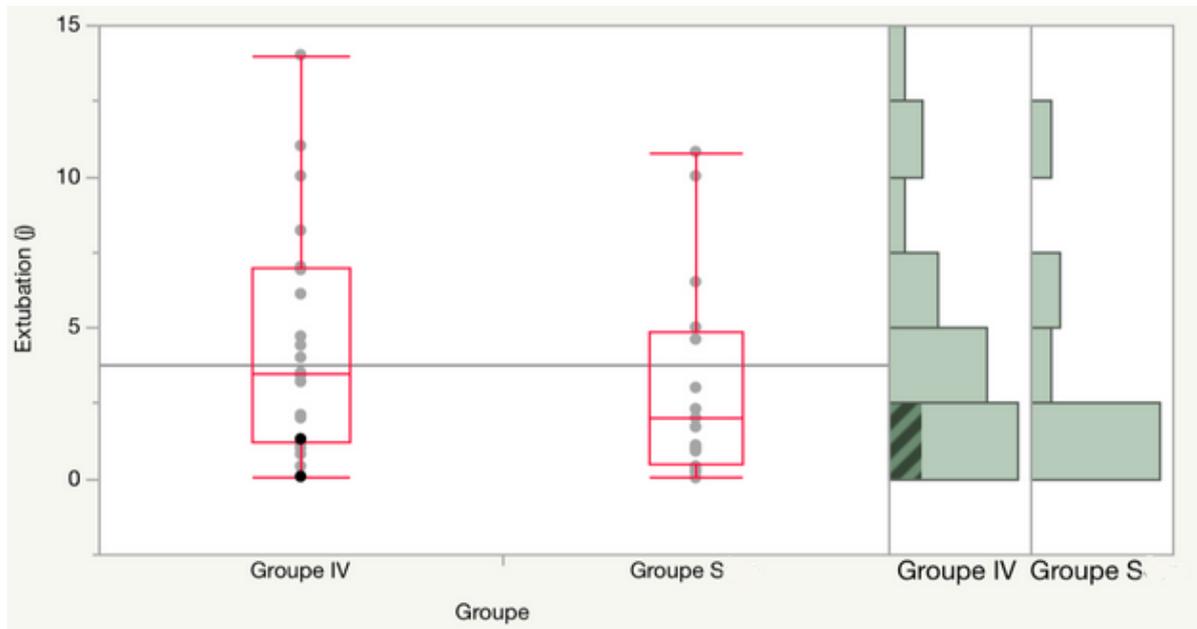


Figure 9 : Délai d'extubation en fonction du type de sédation.

IV : sédation intraveineuse. S : sédation inhalée par sévoflurane

En hachuré, les patients sous propofol dans le groupe IV.

Les boîtes à moustache représentent la médiane, le 1^{er} et le 3^{ème} interquartile, le 10^{ème} et le 90^{ème} centile.

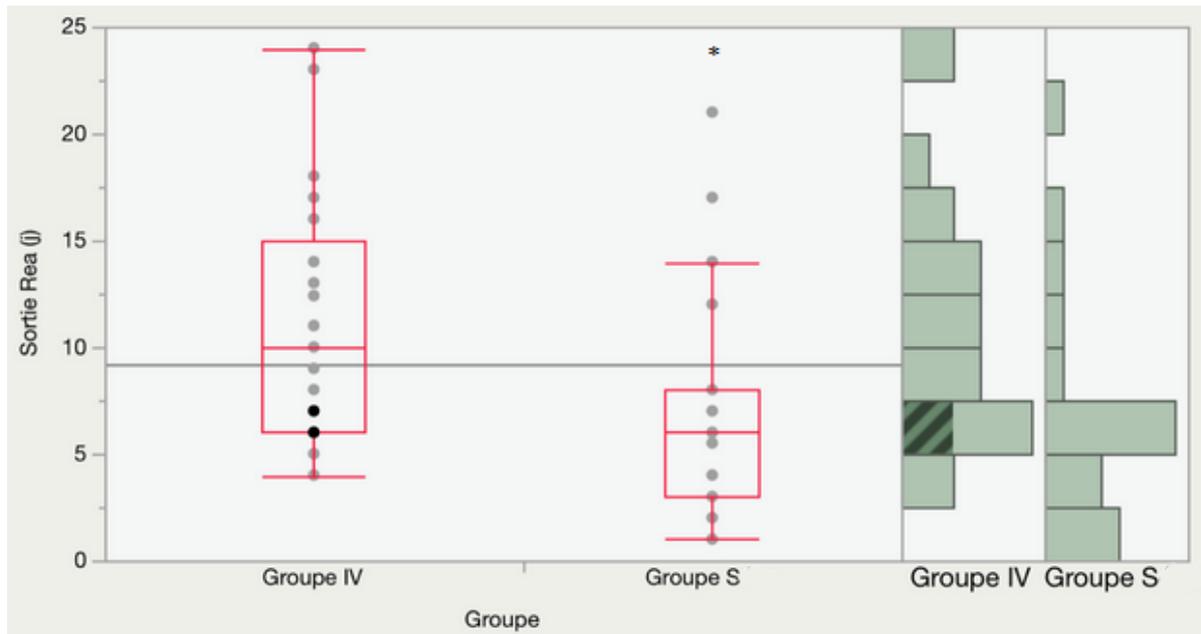


Figure 10 : Délai de sortie de réanimation en fonction du type de sédation

IV : sédation intraveineuse. S : sédation inhalée par sévoflurane

En hachuré, les patients sous propofol dans le groupe IV.

Les boîtes à moustache représentent la médiane, le 1^{er} et le 3^{ème} interquartile, le 10^{ème} et le 90^{ème} centile.

* représente un risque de première espèce $p < 0,05$

Tableau 11 : Analyse des critères de jugement pour les patients sans dégradation de la fonction rénale

Groupe	IV (n = 13)	S (n = 18)	
<i>Délai de réveil (h)</i>	38,5 [17 ; 66]	3 [0,3 ; 14,5]	p < 0,001
<i>Délai d'extubabilité (jours)</i>	4 [2 ; 6,1]	1,2 [0,3 ; 1,9]	p < 0,01
<i>Délai d'extubation (jours)</i>	4 [2,1 ; 7]	1,9 [0,4 ; 4,6]	p < 0,01
<i>Sortie de réanimation (jours)</i>	8 [6 ; 14]	6 [3 ; 7,5]	p < 0,02

IV : Sédation intraveineuse. S : Sédation inhalée par sévoflurane
Médiane [1^{er} interquartile ; 3^{ème} interquartile]

BIBLIOGRAPHIE

1. [Recommendations for sedation, analgesia and curarization. Short text. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation]. *Ann Fr Anesth Reanim.* mai 2000;19(5):f198-105.
2. Boudjema K, Iderne A, Lutun P, Altieri M, Wolf P, Tempé JD, et al. [Fulminating and subfulminating hepatitis. Surgical aspects in management and therapeutic prospects]. *Gastroenterol Clin Biol.* 1997;21(5):412- 22.
3. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med.* 26 déc 2013;369(26):2525- 34.
4. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology.* juin 2013;144(7):1426- 37, 1437.e1-9.
5. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amoros A, Moreau R, Ginès P, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* nov 2014;61(5):1038- 47.
6. Pan H-C, Jenq C-C, Tsai M-H, Fan P-C, Chang C-H, Chang M-Y, et al. Scoring systems for 6-month mortality in critically ill cirrhotic patients: a prospective analysis of chronic liver failure - sequential organ failure assessment score (CLIF-SOFA). *Aliment Pharmacol Ther.* nov 2014;40(9):1056- 65.
7. Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR, Wong F, Biggins SW, Patton H, et al. Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures. *Hepatol Baltim Md.* 2014;60(1):250- 6.
8. Jeong JH, Park IS, Kim DH, Kim SC, Kang C, Lee SH, et al. CLIF-SOFA score and SIRS are independent prognostic factors in patients with hepatic encephalopathy due to alcoholic liver cirrhosis. *Medicine (Baltimore).* juin 2016;95(26):e3935.
9. Sauder P, Andreoletti M, Cambonie G, Capellier G, Feissel M, Gall O, et al. [Sedation and analgesia in intensive care (with the exception of new-born babies). French Society of Anesthesia and Resuscitation. French-speaking Resuscitation Society]. *Ann Fr Anesth Reanim.* août 2008;27(7- 8):541- 51.
10. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, Verdier R, Henriette K, Lefrant J-Y, et al. [Validation of the french translated Richmond vigilance-agitation scale]. *Ann Fr Anesth Reanim.* juill 2006;25(7):696- 701.
11. Payen JF, Bru O, Bosson JL, Lagrasta A, Novel E, Deschaux I, et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med.* déc 2001;29(12):2258- 63.

12. Neto AS, Simonis FD, Barbas CSV, Biehl M, Determann RM, Elmer J, et al. Lung-Protective Ventilation With Low Tidal Volumes and the Occurrence of Pulmonary Complications in Patients Without Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Individual Patient Data Analysis. *Crit Care Med.* oct 2015;43(10):2155- 63.
13. Sakr Y, Vincent J-L, Reinhart K, Groeneveld J, Michalopoulos A, Sprung CL, et al. High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury. *Chest.* nov 2005;128(5):3098- 108.
14. Payen J-F. Sédation et désédation en réanimation. MAPAR 2009.
15. Mesnil M, Capdevila X, Bringuier S, Trine P-O, Falquet Y, Charbit J, et al. Long-term sedation in intensive care unit: a randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. *Intensive Care Med.* juin 2011;37(6):933- 41.
16. 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.* 18 mai 2000;342(20):1471- 7.
17. Wittbrodt ET. Daily interruption of continuous sedation. *Pharmacotherapy.* mai 2005;25(5 Pt 2):3S-7S.
18. Mehta S, Burry L, Cook D, Fergusson D, Steinberg M, Granton J, et al. Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial. *JAMA.* 21 nov 2012;308(19):1985- 92.
19. Kayir S, Ulusoy H, Dogan G. The Effect of Daily Sedation-Weaning Application on Morbidity and Mortality in Intensive Care Unit Patients. *Cureus.* 13 janv 2018;10(1):e2062.
20. Boles J-M, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J.* mai 2007;29(5):1033- 56.
21. Seol TK, Han MK, Lee HJ, Cheong MA, Jun JH. Bispectral index and their relation with consciousness of the patients who receive desflurane or sevoflurane anesthesia during wake-up test for spinal surgery for correction. *Korean J Anesthesiol.* janv 2012;62(1):13- 8.
22. Chanques G, Conseil M, Roger C, Constantin J-M, Prades A, Carr J, et al. Immediate interruption of sedation compared with usual sedation care in critically ill postoperative patients (SOS-Ventilation): a randomised, parallel-group clinical trial. *Lancet Respir Med.* 1 oct 2017;5(10):795- 805.
23. Yang H, Sun R, Chang Y, Fu Y, Li B, Qin B, et al. [A multicenter randomized controlled trial of sufentanil for analgesia/sedation in patients in intensive care unit]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* févr 2014;26(2):94- 100.
24. Fraser GL, Devlin JW, Worby CP, Alhazzani W, Barr J, Dasta JF, et al. Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med.* sept 2013;41(9 Suppl 1):S30-38.

25. Klompas M, Li L, Szumita P, Kleinman K, Murphy MV, CDC Prevention Epicenters Program. Associations between different sedatives and ventilator-associated events, length-of-stay, and mortality in mechanically ventilated patients. *Chest*. 22 oct 2015;
26. Yang X-M, Tu G-W, Zheng J-L, Shen B, Ma G-G, Hao G-W, et al. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy for acute kidney injury in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Nephrol*. 7 août 2017;18(1):264.
27. Gallego L, Soro M, Alvariño A, Noguera I, Belda FJ. Renal and hepatic integrity in long-term sevoflurane sedation using the anesthetic conserving device: a comparison with intravenous propofol sedation in an animal model. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. avr 2015;62(4):191- 203.
28. De Hert S, Moerman A. Sevoflurane. *F1000Research*. 2015;4(F1000 Faculty Rev):626.
29. Perbet S, Bourdeaux D, Sautou V, Pereira B, Chabanne R, Constantin JM, et al. A pharmacokinetic study of 48-hour sevoflurane inhalation using a disposable delivery system (AnaConDa®) in ICU patients. *Minerva Anesthesiol*. juin 2014;80(6):655- 65.
30. Naqvi IH, Mahmood K, Salekeen S, Akhter ST. Determining the frequency and severity of malnutrition and correlating it with the severity of liver cirrhosis. *Turk J Gastroenterol Off J Turk Soc Gastroenterol*. 2013;24(5):415- 22.
31. Ruiz-Margáin A, Macías-Rodríguez RU, Duarte-Rojo A, Ríos-Torres SL, Espinosa-Cuevas Á, Torre A. Malnutrition assessed through phase angle and its relation to prognosis in patients with compensated liver cirrhosis: a prospective cohort study. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. avr 2015;47(4):309- 14.
32. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 1 août 2018;69(2):406- 60.
33. Pericleous M, Sarnowski A, Moore A, Fijten R, Zaman M. The clinical management of abdominal ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: a review of current guidelines and recommendations. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. mars 2016;28(3):e10-18.
34. Rosow CE. Sufentanil citrate: a new opioid analgesic for use in anesthesia. *Pharmacotherapy*. févr 1984;4(1):11- 9.
35. Eberle B, Brandt L, Hennes HJ, el-Gindi M, Ellmauer S, Dick W. [Fentanyl versus sufentanil basic anesthesia. Hypnotic effect, muscle rigidity and efficacy of competitive muscle relaxants]. *Anaesthesist*. juill 1989;38(7):341- 7.

36. Breen D, Karabinis A, Malbrain M, Morais R, Albrecht S, Jarnvig I-L, et al. Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using remifentanyl with standard hypnotic-based sedation for up to 10 days in intensive care unit patients: a randomised trial [ISRCTN47583497]. *Crit Care Lond Engl.* juin 2005;9(3):R200-210.
37. Zhu Y, Wang Y, Du B, Xi X. Could remifentanyl reduce duration of mechanical ventilation in comparison with other opioids for mechanically ventilated patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 3 août 2017;21:206.

Vu, le Directeur de Thèse,

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized initial 'M' followed by a smaller 'L' and a period.

Vu, le Doyen

De la Faculté de Médecine de Tours

Tours, le

CAMOZZI Thibault

52 pages – 3 tableaux – 3 figures – 4 graphiques

Résumé :

Introduction : La sédation en réanimation peut être la source de retard de réveil, en particulier chez les patients ayant un métabolisme hépatique altéré, et donc une accumulation des médicaments habituels de la sédation. L'usage du sévoflurane, récemment introduit en réanimation, pourrait réduire l'incidence de cette complication.

Matériels et méthodes : Nous avons réalisé une évaluation des pratiques professionnelles dans le service de réanimation chirurgicale du Centre Hospitalier Universitaire de Tours, un an après l'introduction d'un protocole de sédation par sévoflurane. Il s'agit d'une étude avant/après, monocentrique, en simple aveugle, évaluant les délais de réveil, d'extubabilité, d'extubation et de sortie de réanimation, chez des patients insuffisants hépatiques sous VM, sédatisés plus de 24 heures ; la tolérance et le retentissement sur le travail infirmier ont également été évalués.

Résultats : Sur 2 périodes d'1 an, 25 patients ont été sédatisés par sévoflurane et 30 par voie intraveineuse ; les conditions de sédation étaient comparables entre les groupes. Il existe une différence significative des délais de réveil ($8,7 \pm 12h$ vs $41 \pm 43h$, $p < 0,001$), d'extubabilité ($1,9 \pm 2,1j$ vs $3,6 \pm 2,8j$, $p < 0,03$) et de sortie de réanimation ($7 \pm 5,4j$ vs $11 \pm 5,9j$, $p < 0,02$). Pour notre unité, ce bénéfice clinique est toutefois à mettre en parallèle avec l'augmentation de la charge de travail infirmier qu'il génère, afin de valider le protocole de sédation des insuffisants hépatiques.

Conclusion : Cette évaluation avant/après l'introduction d'une sédation halogénée pour les patients insuffisants hépatiques a démontré un bénéfice clinique de la sédation par sévoflurane (réveil, extubabilité et sortie de réanimation plus précoces) au prix d'un surplus de travail infirmier. Il nous paraît maintenant nécessaire de valider ces données par une étude randomisée.

Mots clés : réanimation, sédation, insuffisant hépatique, midazolam, sévoflurane, retard de réveil, sevrage de la ventilation mécanique

Jury :

Président du Jury : Professeur Marc LAFFON
Directrice de thèse : Docteur Martine FERRANDIERE
Membres du Jury : Professeur Francis REMERAND
: Professeur Bertrand DEBAENE
: Docteur Mikael PERIN

: Date de soutenance : 12 octobre 2018