

Année 2018/2019

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Margaux L'HEUDE

Née le 21/06/1989 à Orléans (45)

TITRE

Sédation prolongée par sévoflurane en réanimation et diabète insipide néphrogénique

Présentée et soutenue publiquement le **16 novembre 2018** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Marc LAFFON, Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, PU-PH, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Professeur Francis REMERAND, Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, Faculté de Médecine-Tours

Professeur Gilles PAINAUD, Pharmacologie fondamentale - pharmacologie clinique, Faculté de Médecine-Tours

Docteur Martine FERRANDIERE, Réanimation chirurgicale, PH, Faculté de Médecine-Tours

Docteur Djilali ELAROSSI, Réanimation neurochirurgicale, PH, Faculté de Médecine-Tours

Directeur de thèse : Docteur Simon POIGNANT, Réanimation neurochirurgicale, CCA, Faculté de Médecine-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 VOURC'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 Lo c DE LA LANDE DE CALAN
Pr Alain GOUDEAU
Pr No l 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. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – 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-vénérologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI 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	Ophtalmologie
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-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénérologie
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
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERTRAND Philippe	Biostat., informatique médical et technologies de communication
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical 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 JérômeBiophysique et médecine nucléaire
SAUTENET BénédicteNéphrologie
TERNANT David.....Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA IlyessNeurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....Neurosciences
BOREL Stéphanie.....Orthophonie
DIBAO-DINA ClarisseMédecine Générale
MONJAUZE CécileSciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald.....Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET CécileMédecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

RUIZ Christophe.....Médecine Générale
SAMKO Boris.....Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ AyacheDirecteur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie.....Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY YvesChargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY HuguesChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe.....Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GUILLEUX FabriceDirecteur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie.....Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice.....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER FrédéricChargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
LE PAPE Alain.....Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric.....Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-ChristopheChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe.....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William.....Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR MustaphaDirecteur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire.....Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE ClaireOrthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....Praticien Hospitalier
PERRIER DanièleOrthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA Emmanuelle.....Praticien Hospitalier
MAJZOUB Samuel.....Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Marc LAFFON, pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse et pour m'avoir accompagné avec énergie tout au long de mon internat. Merci pour tout.

A Monsieur le Professeur Gilles PAINAUD, pour avoir eu la gentillesse d'accepter de juger ce travail et pour y apporter votre expertise.

A Monsieur le Professeur Francis REMERAND, pour avoir accepté de juger ce travail. Merci pour votre enseignement au cours de mon internat.

A Monsieur le Docteur Djilali ELAROUSSI, pour me faire le plaisir de juger cette thèse. Merci pour ta disponibilité et toutes les connaissances que tu m'as transmises.

A Madame le Docteur Martine FERRANDIERE, merci d'avoir accepté de juger ce travail. Merci de m'avoir fait découvrir et aimer la réanimation chirurgicale.

A Monsieur le Docteur Simon POIGNANT, pour avoir accepté de m'accompagner jusqu'au bout dans ce travail. Merci de m'avoir fait confiance (presque tout le temps) et surtout merci pour ta bonne humeur, ta rigueur et l'aide que tu m'as fournie pour mener à bien ce projet.

« I'm not sure this is supposed to mean. In English it would mean something to do with the collection in a museum or an art gallery. »

A toutes les équipes paramédicales de Blois, Orléans et Tours pour tous les bons moments partagés ensemble et pour tout ce que vous m'avez apporté tant sur le plan professionnel que personnel pendant ces cinq années d'internat.

A Coco et Dodo, nos « wonder » secrétaires d'anesthésie !

A tous les anesthésistes-réanimateurs de Tours qui m'ont appris à aimer cette si belle spécialité : Stéphanie (A quand une rando dans les Pyrénées ?), Lionel, Mickael (pour nos sessions Tour de France au bloc), Pascaline (PP), Yvan, Amélie, Isabelle, Anne et Anne, Florence, Guy, Agnès (Ta piscine est parfaite !), JLV, Vincent, Fabien, François, Eric (J'ai encore besoin de mon traducteur de surnoms !), Wajih (J'adore tellement ton accent !), Luc, Jean-Christophe, Anne-Cha, Mathilde, Brice, Edouard, Benjamin. Merci pour tout!

A Mathias l'infiltré du département, PH 9^{ème} échelon à ses heures perdues. Rappelle-moi de ne plus jamais t'inviter chez moi !

Et à tous les autres médecins que j'ai cotoyés et qui m'ont tant appris : Jean –François (le tout premier !), Sophie, Abi, Philippe, Guillaume, Stéphane, Pascal, Pierre, Mous, Giov, Olivier, MH, Nesrine, Polette, Audrey, Thierry, Anne, Armelle, François, Patrick, Aurélie, Marie-Christine, Michel, Julie.

A toute l'équipe du SAMU 45, pour m'avoir fait découvrir et apprécier cette médecine si spéciale pendant ces six (trop) petits mois. Ravie de vous avoir fait apprécier la kétamine. J'espère vraiment pouvoir continuer encore un bout de chemin avec vous.

Et à celle du 37 pour votre soutien lors de mes toutes premières gardes de senior et pour tous les autres bons moments passés à vos côtés.

A mes co-internes : Jérôme (Il paraîtrait que tu m'as appris à poser les péridurales ?), Lucile, Léopoldine, Sylvain, Hélène, Quentin, Sophie (Vive le tri !), Marion (pour m'avoir convaincu de choisir AR à Tours!), Julien, Maxime, MAB, LMT, Matthieu, Emmanuel, Léa, PF, Jullien, Lauren, Jonathan, Margaux, (mini)Manu, Charlotte, Isaure (Madame Corée du Nord), Martin, Patricia.

A toute la promotion Benetton « Solidarité ! » : Zahida (collectionneuse de moches), Wajma (Zaizai), Laura (Ma veste se souviendra éternellement de toi !), Pierre (Roupillou), Vijay (Bijou !), Thomas, Antoine, Anne. Ne changez rien...

A mes deux cousines de médecine, Barbara et Amélie.

A Valérie aussi, merci beaucoup pour les nano-luminophores ainsi que les lanthanides.

A Zaza, pour avoir été la toute première IADE qui m'a appris l'anesthésie et pour ton éternelle bonne humeur.

Aux copains d'Orléans, pour ces belles années d'école, de collège et de lycée. Que de souvenirs !

A Camille, on repart à Berlin quand tu veux. Ja !

A Lorane, je t'imprimerai la photo de Mathilde Seigner un jour, tu verras... on y est pas !

A Alice, elle est beaucoup trop loin ton île, alors même si le rhum y est très bon, reviens vite par ici.

A Raphael, mention spéciale. Quel parcours de la crèche à cette année de P1 ensemble. Parce que tu as dessiné toutes mes planches d'anat... Merci!

A ces merveilleuses rencontres faites en réanimation chirurgicale : ces six mois n'auraient vraiment, mais alors vraiment pas, été les mêmes sans vous mes chéris: Véro, Ju, Priss, Gaëlle. « Atypiiiiique ! ».

A Marine, pour toutes les fois où je t'ai éclatée en vélo et toutes celles où tu m'as semée en course à pied... Merci d'être toujours là !

A la team SAMU Crew 4-5 : Marina, Morgan, Bib et Perrine. A l'Esméron, au rhum cahouète et, surtout, surtout, à tous les séminaires de folie qu'il nous reste encore à faire...

A Laurence, « Ne vous découragez pas, c'est souvent la dernière clef du trousseau qui ouvre la porte. » (Paulo Coelho)... C'est bien ça que tu m'as dit ? Bientôt à 500 depuis... et j'espère qu'il y en aura encore beaucoup!

A Nathalie et Aurélia, merci de toujours nous avoir soutenu dans nos choix avec Corentin et surtout d'être là.

A Carine, merci d'être si exceptionnelle « tout simplement », merci pour cette amitié qui me fait avancer chaque jour. Ton seul défaut : aimer autant la cardiologie... Personne n'est parfait mais promis, un jour, toi aussi, tu sauras faire et aimer les bilans arc-en-ciel !

A la Dream Team : Laura (L'anesthésiste de mon cœur !), Alexis (Norbert doit être si fier aujourd'hui...), Elsa (« fait faud - fait froid »), Fanny et Anaïs... Tous partis vers des horizons différents et pourtant si importants, je ne peux vraiment pas vous dire tout ce que je pense de vous ici... et de toute façon, je crois que vous le savez déjà!

A Jacques et Jeannette, merci pour votre présence si rassurante dans tous les moments importants. Et je vous donne ma reconnaissance éternelle pour être mes fournisseurs officiels de saucisson sec.

A Jérôme et Marjorie, pour tous ces moments partagés ensemble qui ont su nous rapprocher et, surtout, pour tous ceux qu'il nous reste à vivre ! Swat !

A mes parents, je crois que j'ai réussi cette fois! Merci !

A Arthur, mon tout petit frère, « Pas changer assiette pour fromage ». Je t'adore mon Tit!

A Corentin, que d'instant merveilleux passés à tes côtés...

Je crois que tu as façonné le médecin que je suis devenue aujourd'hui.
Tout simplement, je t'aime !

RESUME

Rationnel : Devant les limites actuelles des benzodiazépines comme moyen de sédation en réanimation (délirium, délai de réveil et d'extubation prolongés), de nouvelles molécules efficaces et sûres comme les gaz halogénés sont utilisées. Néanmoins, des cas de diabète insipide néphrogénique (DIN) ont été décrits chez les patients sédatisés au long cours par sévoflurane en réanimation. L'objectif de l'étude était de déterminer les caractéristiques de ces DIN.

Matériel et méthode : Etude rétrospective, observationnelle, monocentrique (réanimation neurochirurgicale et chirurgicale du CHU de Tours) réalisée entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 juillet 2017 incluant tous les patients hospitalisés et sédatisés par sévoflurane. Critères d'exclusion : mineur, nécessité de dialyse, DIN connu, chirurgie ou lésion pituitaire, diurétiques ou osmothérapie après introduction de sévoflurane, utilisation de traitements inducteurs de DIN.

Administration du sévoflurane via le système AnaConDa : bolus puis débit de perfusion adapté sur le BIS et le RASS. Mesure continue de la concentration expirée de sévoflurane par un analyseur Vamos™.

Résultats : 35 patients ont été inclus (20 en réanimation chirurgicale et 15 en neuro-réanimation). 7 ont présenté un DIN soit 20% (7-33). Les patients présentant le DIN étaient exposés plus longtemps (178,0h (118,0-261,0) versus 66,5h (20,0-118,8) ; $p=0,0014$) soit 2,7 fois plus longtemps et à des concentrations plus élevées (1,3% (1,2-1,5) versus 1% (0,8-1,2) ; $p=0,0195$).

Conclusion : Il existe probablement une association entre concentration et durée d'exposition au sévoflurane et apparition du diabète insipide néphrogénique.

Mots clés : AnaConDa™, sévoflurane, réanimation, diabète insipide néphrogénique

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.

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS	13
ETAT DES CONNAISSANCES	14
I. Qu'est-ce qu'une sédation-analgésie en réanimation ?	14
II. Pharmacologie du sévoflurane.....	16
III. Technique d'administration du sévoflurane en réanimation	19
IV. Sédation par sévoflurane en réanimation.....	21
V. Qu'est-ce qu'un diabète insipide néphrogénique ?.....	23
PRESENTATION DE L'ETUDE	26
I. Objectif de l'étude	26
II. Patients et méthode	26
III. Résultats.....	27
IV. Publication	28
DISCUSSION	40
I. Atteinte rénale lors de l'exposition aux gaz halogénés	40
II. Physiopathologie du DIN après exposition prolongée au sévoflurane en réanimation	41
III. Insuffisance rénale aigue et DIN après exposition prolongée au sévoflurane en réanimation.....	43
IV. Limites de l'étude	44
V. Implications cliniques futures.....	46
CONCLUSION	48
PRESENTATION DE L'ETUDE AU CONGRÈS DE LA SFAR 2018	49
ANNEXES	51
BIBLIOGRAPHIE	52

ABBREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AQP-2 : Aquaporine 2

BIS : Index Bi-Spectral

BPS : Behavioral Pain Scal

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

DIN : Diabète Insipide Néphrogénique

DIC : Diabète Insipide Central

EEG : Electro-encéphalogramme

Fet : Fraction télé-expiratoire

FI : Fluorides Inorganiques

HFIP : HexaFluoroIsoPropanolol

IR : Insuffisance Rénale

IV : Intra-veineux

MAC: Concentration Alvéolaire Minimale

PAVM : Pneumopathie Acquisée sous Ventilation Mécanique

RASS : Richmond Agitation Sedation Scale

SAPS II : Simplified Acute Physiology Score II

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue

SFAR : Société Française d'Anesthésie-Réanimation

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

SRLF : Société de Réanimation en Langue Française

ETAT DES CONNAISSANCES

I. Qu'est-ce qu'une sédation-analgésie en réanimation ?

Dans l'ensemble des services de réanimation et de soins intensifs, la gestion de la sédation-analgésie des patients est une problématique majeure et quotidienne pour tous les praticiens.

La sédation-analgésie est l'utilisation de moyens, pharmacologiques ou non, permettant d'apaiser le malade. Elle doit être considérée comme un élément central de la prise en charge et doit être adaptée à la pathologie de chaque patient au même titre que toutes les autres thérapeutiques de réanimation (catécholamines, antibiotiques, ventilation mécanique, nutrition, etc.).

Elle comporte deux principaux axes, l'hypnose et l'analgésie, qui permettent :

- Le confort des patients
- Le soulagement des douleurs
- La facilitation des soins
- L'adaptation au respirateur

La sédation et l'analgésie sont des thérapeutiques indispensables pour prendre en charge les patients de réanimation mais ne sont malheureusement pas dénuées d'effets indésirables majeurs.

D'un point de vue pharmacologique, la plupart des molécules utilisées sont à l'origine d'une dépression respiratoire et cardio-vasculaire importante. Elles sont donc responsables d'un allongement de la durée de ventilation mécanique, d'une augmentation du risque de Pneumopathie Acquise sous Ventilation Mécanique (PAVM) et d'infections nosocomiales¹. Bien qu'inévitables dans l'algorithme de prise en charge des patients de soins intensifs, l'utilisation de ces thérapeutiques conduit à une augmentation du temps de séjour en réanimation, à une augmentation de la mortalité hospitalière et à un surcout hospitalier¹.

C'est pourquoi, il est primordial de surveiller le niveau de sédation-analgésie de nos patients de façon régulière. Plusieurs échelles ont été validées dans cette optique :

- Le Richmond Agitation Sedation Scale (RASS)² pour évaluer le niveau de sédation (Annexe 1)
- Le score de Ramsay³ pour évaluer également le niveau de sédation (Annexe 2)

- Le Behavioral Pain Scale (BPS) ⁴ pour évaluer le niveau d'analgésie (Annexe 3)

Il a été démontré, qu'en s'appuyant sur ces outils ainsi que sur des mesures directes du niveau de sédation comme avec l'Index Bispectral (BIS), il était possible de réduire l'agitation, l'inconfort et la durée de ventilation mécanique ⁵.

Pour résumer, la sédation-analgésie ne s'envisage que dans le cadre d'une balance bénéfices-risques optimale, évaluant les besoins individuels de chaque patient et s'adaptant à chaque situation clinique afin de limiter au maximum les effets indésirables des molécules utilisées.

En 2008, la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) et la Société de Réanimation en Langue Française (SRLF) ont publié une conférence de consensus à propos de la sédation-analgésie en réanimation ⁶. Celle-ci a été complétée en 2013 ⁷ et plus récemment en 2018 ⁸ par des recommandations internationales.

Ces recommandations préconisent :

- un objectif thérapeutique individualisé (en fonction de la pathologie causale et de son évolution)
- le maintien, autant que possible, d'un état d'éveil
- des évaluations régulières des besoins (après toute modification du traitement et lors des soins douloureux notamment) ainsi qu'une adaptation régulière des doses
- un dépistage rapproché des effets indésirables
- une adhésion de l'ensemble de l'équipe soignante avec la rédaction de protocoles de sédation-analgésie de service
- l'utilisation de moyens médicamenteux ainsi que le recours aux moyens non médicamenteux (limitation des nuisances sonores, contrôle de l'environnement lumineux et thermique, respect du sommeil physiologique, prise en compte de la sensation de faim / soif)

Aujourd'hui, les moyens pharmacologiques disponibles pour assurer cette sédation-analgésie sont très nombreux et aucun agent pharmacologique ne dispose à lui seul de toutes les propriétés de l'agent de sédation idéal. Le modèle utilisé le plus fréquemment associe deux types de molécules : un hypnotique et un morphinique, utilisés par voie intraveineuse.

Les hypnotiques sont des médicaments permettant l'obtention d'une narcose, d'une anxiolyse et d'une amnésie. Les principales molécules utilisées sont le midazolam et le propofol ⁶.

Les morphiniques, eux, permettent la gestion de la douleur. Les principales molécules utilisées sont le fentanyl, le sufentanil ou le rémifentanil ⁶. L'analgésie multimodale, c'est-à-dire l'association de morphiniques avec d'autres molécules (kétamine, prégabaline,

antalgiques de palier I ou II) ou avec de l'anesthésie locorégionale ⁶, reste le modèle à privilégier.

Afin de limiter au maximum les effets indésirables des molécules de sédation-analgésie, l'objectif principal pour tous les prescripteurs est d'obtenir la durée de sédation la plus courte possible.

La tendance actuelle tend donc vers une limitation grandissante de l'utilisation des benzodiazépines (midazolam) comme molécule hypnotique, du fait d'une accumulation importante, de délais de réveil et d'extubation importants, du risque majoré de délirium de réanimation, d'états de stress post-traumatiques, d'anxiété, de dépression et de troubles cognitifs ^{8,9}.

Il a donc fallu l'émergence de nouvelles molécules hypnotiques pour les remplacer.

Les gaz halogénés, comme le sévoflurane, sont des molécules hypnotiques utilisés de longue date pour assurer l'anesthésie des patients au bloc opératoire. Il a donc été proposé d'utiliser également ces molécules pour la sédation des patients de réanimation. Ceci a été rendu possible grâce à la mise sur le marché de vaporisateurs de gaz pouvant être adaptés sur n'importe quel respirateur de réanimation.

II. Pharmacologie du sévoflurane

Le sévoflurane est un médicament appartenant à la classe pharmacologique des agents anesthésiques halogénés. Ils appartiennent à la famille chimique de l'éther éthylique.

a. Effets pharmacologiques cliniques

Ses principaux effets pharmacologiques cliniques sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1. Effets pharmacologiques du sévoflurane

Neurologique	Perte de conscience, amnésie Absence de réactivité motrice Dépression des centres vasomoteurs, respiratoires et thermorégulateurs Diminution de la consommation cérébrale en oxygène Augmentation du débit cérébral (au dessus de 1 MAC) Augmentation de la pression intracrânienne
---------------------	--

Cardiovasculaire	Dépression myocardique modérée Pas de modification de la fréquence cardiaque Diminution des résistances vasculaires périphériques, hypotension artérielle Pas de modification du débit cardiaque Débit coronaire préservé
Respiratoire	Dépression respiratoire Pas de modification de la fréquence respiratoire Broncho dilatation Pas d'irritation des voies aériennes supérieures et inférieures

b. Propriétés physico chimiques

Sa formule chimique est $C_4H_3F_7O$ (figure 1).

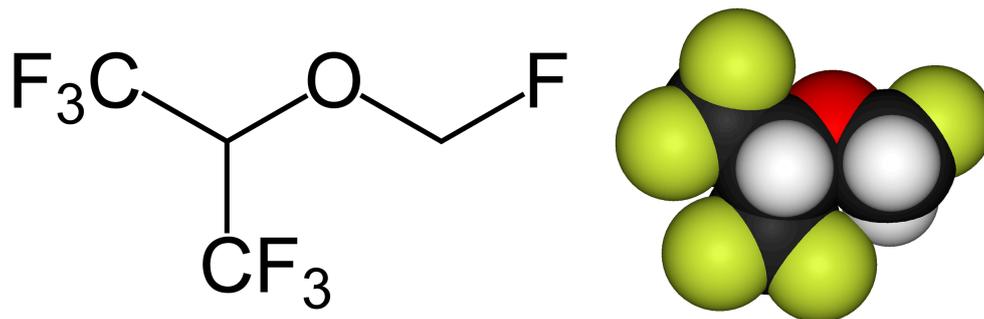


Figure 1. Formule chimique du sévoflurane

Son poids moléculaire est de 200 Daltons.

Son point d'ébullition est à $58^{\circ}C$.

Sa pression de vapeur saturante à $20^{\circ}C$ est de 157 mmHg.

Sa MAC (Concentration Alvéolaire Minimale : concentration à partir de laquelle 50% des patients n'ont pas de réaction à l'incision chirurgicale) en O_2 pur est de 2.

c. Biotransformation

Moins de 5% de la dose inhalée est métabolisée par la fraction enzymatique microsomiale du foie (cytochrome P450 2E1).

Les métabolites produits sont l'hexafluoroisopropanolol (HFIP) et les fluorides inorganiques (FI).

L'élimination se fait par voie pulmonaire sous forme inchangée à 99,5% et par voie rénale sous forme métabolisée à 0,5%.

d. Effets secondaires

Ses principaux effets indésirables sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2. Effets indésirables du sévoflurane

Cardio-vasculaires	Hypotension artérielle Troubles du rythme (bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire)
Respiratoire	Toux Dépression respiratoire, dyspnée
Neurologique	Agitation Somnolence Confusion Convulsions
Gastro-intestinales	Nausées, vomissements Hépatite médicamenteuse, insuffisance hépatique, anomalies du bilan hépatique Hypersialorrhée
Cutané	Urticaire, rash
Généraux	Hyperthermie maligne Réaction anaphylactique Hypothermie Instabilité en présence de chaux sodée : production de composé A (ne pas utiliser de débit de gaz frais < 2 L/min)
Biologique	Glycémie anormale Hyperleucocytose ou leucopénie Augmentation du fluor sérique

e. Contre-indications

Ses contre-indications sont les antécédents d'hyperthermie maligne, les hypersensibilités connues à la substance et les porphyries.

III. Technique d'administration du sévoflurane en réanimation

a. Généralités

Les respirateurs de réanimation ne disposant pas d'évaporateur pour les gaz anesthésiques, les laboratoires pharmaceutiques ont développé des évaporateurs spécifiques pouvant être ajoutés sur les circuits respiratoires afin d'assurer la diffusion des gaz halogénés jusqu'au patient.

Le système AnaConDa™ (Anaesthetic Conserving Device) est un dispositif médical destiné à l'administration de gaz anesthésiques volatils : sévoflurane ou isoflurane (figure 2).



Figure 2. Dispositif AnaConDa™

Il s'utilise avec n'importe quel respirateur de réanimation. Il est connecté sur le circuit respiratoire entre la pièce en Y et la sonde endotrachéale du patient. Les quatre fonctionnalités principales de ce dispositif sont : vaporisateur de gaz halogénés, filtre antibactérien et antiviral, humidificateur, réflecteur de gaz.

Pour utiliser ce dispositif, il faut donc disposer d'un respirateur de réanimation avec un circuit respiratoire classique, d'un pousse-seringue, d'un moniteur de gaz anesthésiques et d'un système d'évacuation des gaz anesthésiques (figure 3).

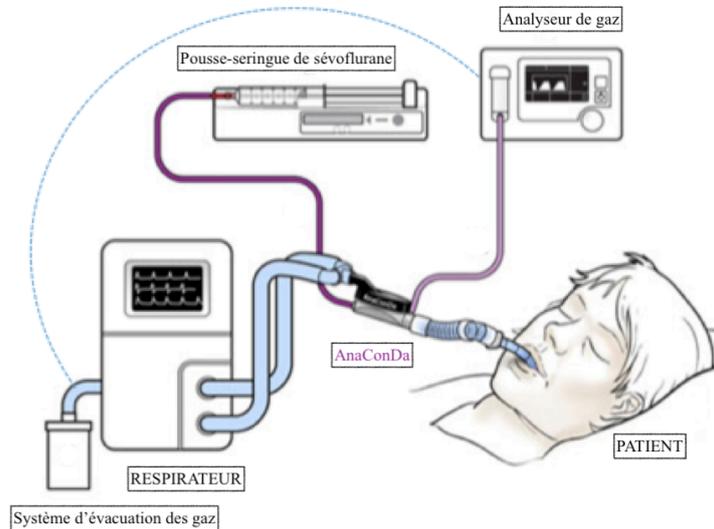


Figure 3. Montage du dispositif AnaConDa TM

b. Fonctionnement de l'AnaConDa TM

Le sévoflurane liquide est stocké dans une seringue AnaConDa TM. Il est acheminé par un pousse-seringue jusqu'à l'évaporateur. Le gaz anesthésique se répand alors sur la surface du dispositif AnaConDa TM et passe instantanément en phase gazeuse.

Le dispositif est composé de fibres de charbon activé. Les molécules de sévoflurane se fixent à la surface de ces fibres de charbon. La liaison des molécules de gaz à ces fibres est si faible qu'elles sont réacheminées vers le patient à l'inspiration suivante. 90% des molécules anesthésiques sont retenues dans le réflecteur puis rediffusées à chaque cycle respiratoire permettant ainsi une réduction de la consommation en gaz anesthésiques (figure 4).

Le gaz anesthésique transmis au patient est assimilé puis métabolisé par le patient et est continuellement remplacé par le biais de la seringue.

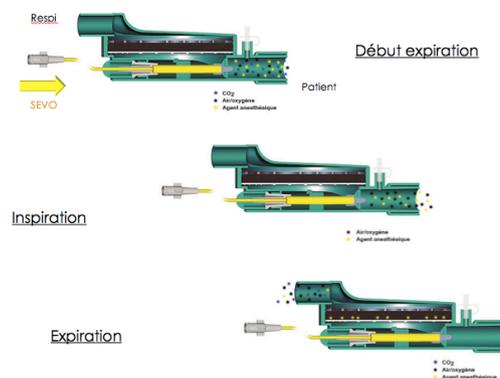


Figure 4. Fonctionnement du système AnaConDa TM

c. Monitoring du gaz anesthésique

Lors de l'administration d'anesthésiques volatils pour la sédation, il faut utiliser un moniteur de gaz qui mesure la fraction télé-expiratoire de sévoflurane (Fet). Il est alors possible de tirer des conclusions sur le degré de sédation et le fonctionnement du système. La mesure se fait par un capteur situé en dérivation sur le circuit, entre le patient et le dispositif AnaConDa™.

d. Modèle d'utilisation

Afin de débiter une sédation par gaz halogénés en réanimation, l'utilisateur doit remplir la seringue dédiée en gaz anesthésique sous forme liquide. Le prolongateur d'agent anesthésique doit ensuite être purgé en programmant un bolus de 1,5 mL avec le pousse-seringue. Dès qu'une valeur de Fet sévoflurane > 0% s'affiche sur le moniteur de gaz, le gaz anesthésique a été évaporé et inhalé pour la première fois par le patient. Le réglage initial du pousse-seringue de sévoflurane est alors de 3 mL/heure. Le débit de la pompe est ensuite ajusté sur les besoins cliniques du patient (en fonction du BIS et du RASS).

En pratique clinique, l'espace mort du dispositif est de 50 mL. Il est possible de pratiquer les aspirations des sécrétions endotrachéales en utilisant un système clos d'aspirations. Il est possible de pratiquer des nébulisations avec l'AnaConDa™ en plaçant le nébuliseur entre le patient et le dispositif. L'ensemble du système (hors moniteur de gaz) doit être utilisé pour un patient unique et doit être remplacé toutes les 24 heures. Le dispositif autorise les transports de patients (bloc opératoire, examens complémentaires), soit en emportant le dispositif avec le respirateur de transport, soit en arrêtant la sédation car une sédation suffisante peut être maintenue pendant environ 20 minutes sans poursuite de l'alimentation en gaz anesthésique.

IV. Sédation par sévoflurane en réanimation

En 2018 en France, le sévoflurane détient l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour l'entretien et l'induction de l'anesthésie au bloc opératoire pour tout type de chirurgie chez l'adulte et l'enfant.

Cette AMM ne comprend donc pas l'utilisation de ce gaz pour la sédation des patients de réanimation. La prescription de cette technique de sédation, disponible depuis la

commercialisation du dispositif en 2008, est donc sous l'entière responsabilité du médecin prescripteur.

Les gaz halogénés sont essentiellement utilisés en réanimation pour :

- La sédation des patients agités
- En complément en cas de sédation insuffisante malgré l'utilisation de plusieurs hypnotiques de classe différente
- En cas de bronchospasme sévère ou d'asynchronie patient-respirateur et, plus récemment, en cas de Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue (SDRA) ¹⁰.

Leur place exacte dans le panel de molécules hypnotiques reste encore à définir de façon précise par les experts. Le sévoflurane n'apparaît à ce jour dans aucune recommandation sur la sédation-analgésie. Cependant, il représente une alternative à l'utilisation des benzodiazépines ou du propofol.

La principale caractéristique de cette molécule est la rapidité de sa durée d'action. Ceci permet donc une diminution des délais de réveil, d'extubation et donc de séjour en réanimation, comparé au midazolam ou au propofol. De plus, une amélioration de la qualité du réveil ainsi qu'une diminution de la consommation en morphiniques ont également été décrites avec l'utilisation de cette molécule ^{11,12,13}.

L'utilisation prolongée de ces gaz pour la sédation en réanimation a été à l'origine de nombreuses réticences initiales compte tenu du risque de néphrotoxicité liée à la production de dérivés fluorés ¹⁴. En effet, des données anciennes obtenues avec des sédations par méthoxyflurane (gaz halogéné appartenant à la même famille que le sévoflurane) suggéraient des atteintes rénales liées de façon proportionnelle à la présence de ces fluorures.

Plusieurs études de sécurité ont été réalisées avec le sévoflurane ^{15,16,17} et elles n'ont mis en évidence ni insuffisances rénales (IR) ni atteintes rénales chez les patients de réanimation.

Cependant, toutes ces études réalisées à propos de l'utilisation ou de la toxicité du sévoflurane en réanimation concernaient des durées d'exposition au sévoflurane courtes, inférieures à 48 heures.

Peu d'études ont été réalisées à l'heure actuelle sur des sédations prolongées, supérieures à 48 heures.

Les services de réanimation chirurgicale et neurochirurgicale du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Tours utilisent cette technique depuis la commercialisation en 2008,

notamment pour des sédations prolongées. D'après notre expérience clinique et quelques cas publiés dans la littérature^{18,19,20}, des cas de polyurie et de diabète insipides néphrogéniques ont été décrits chez des patients sédatisés au long cours (durée supérieure à 48 heures) par sévoflurane en réanimation.

A ce jour, les caractéristiques précises de ce phénomène sont peu décrites et les éventuels mécanismes physiopathologiques à l'origine de cet effet indésirable demeurent inconnus.

V. Qu'est-ce qu'un diabète insipide néphrogénique ?

a. Physiologie rénale

Une des fonctions les plus importantes du rein est la régulation hydro-électrolytique de l'organisme. La formation de l'urine résulte de la succession de phénomènes d'échanges d'eau et d'électrolytes dans la structure fonctionnelle du rein : le néphron. Chaque rein comporte environ un million de néphrons et chaque néphron a la même structure : un glomérule, un tubule proximal, une anse de Henlé, un tubule distal et un tube collecteur.

La production moyenne journalière d'urine des reins adultes est d'environ 180 litres.

Environ deux tiers de l'eau et du sodium filtrés par le glomérule sont réabsorbés pendant la traversée du tubule proximal. Le phénomène moteur de la réabsorption est le transport actif de sodium réalisé par des pompes Na-K ATPases présentes au pôle baso-latéral des cellules rénales. L'eau est réabsorbée de façon obligatoire par phénomène osmotique.

Le phénomène de concentration des urines a lieu principalement dans la branche ascendante de l'anse de Henlé via un mécanisme passif. Il n'y a pas de perméabilité autre que celle à l'eau, ce qui permet une réabsorption de 15% de l'eau et donc une concentration des urines.

Il n'y a de phénomène de réabsorption d'eau par phénomène passif dans le tubule distal et dans le canal collecteur qu'en présence d'hormone antidiurétique.

L'ensemble de ces mécanismes de concentration des urines au niveau rénal est sous la dépendance d'une hormone : la desmopressine (appelée aussi hormone antidiurétique). La desmopressine est une hormone sécrétée par les neurones de l'hypothalamus, puis stockée dans l'hypophyse. Elle permet de réguler la perméabilité à l'eau des cellules rénales.

En absence de cette hormone, les canaux hydriques, appelés aquaporines, sont situés dans des vésicules intra-cytoplasmiques et ne sont donc pas exprimés en surface des cellules rénales. Celles ci sont alors imperméables aux transferts d'eau.

En présence de cette hormone, une cascade de réactions (figure 5) permet l'apparition d'aquaporines à la surface apicale des cellules rénales. Celles-ci deviennent donc aptes à réabsorber l'eau et donc à concentrer les urines.

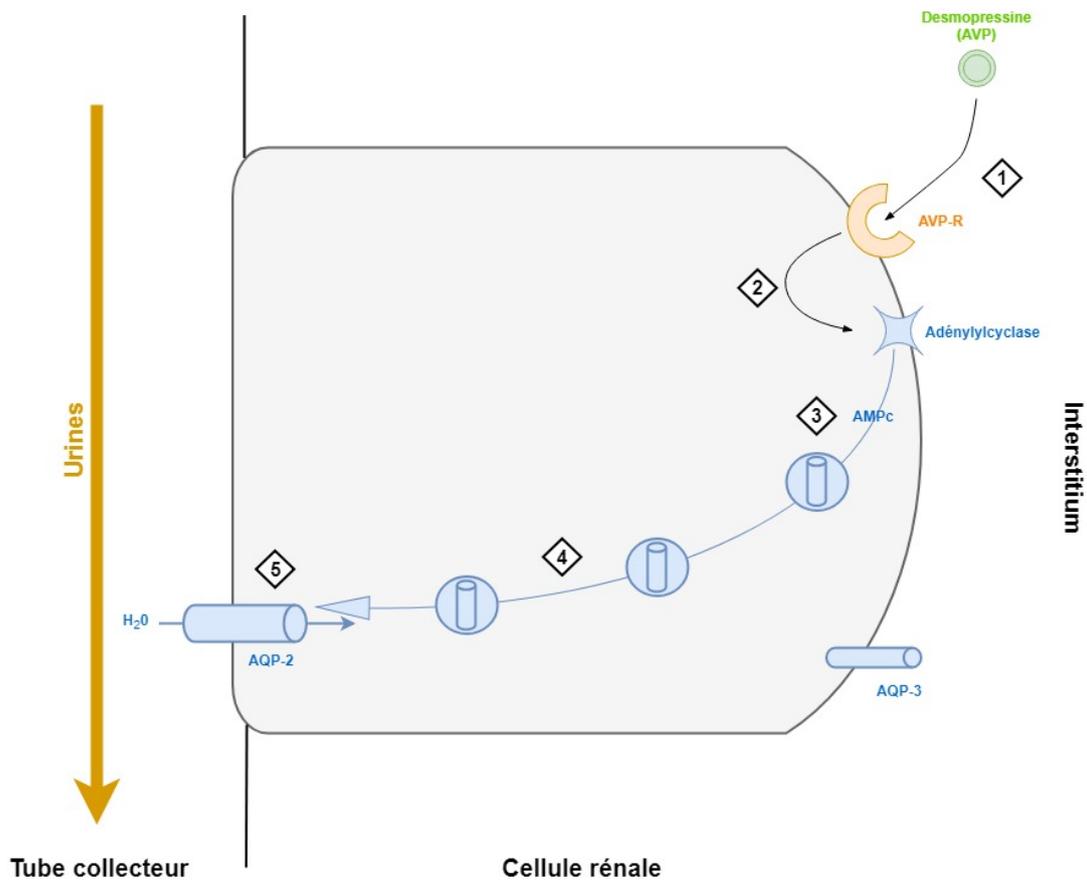


Figure 5. Physiologie de l'expression des AQP à la surface cellulaire.

- (1) Fixation de la desmopressine au récepteur AVP-R
- (2) Activation adénylyl cyclase
- (3) Production d'AMP cyclique
- (4) Activation du transfert des vésicules intra-cytoplasmiques contenant les AQP-2
- (5) Expression AQP-2 à la surface cellulaire → transferts d'eau

b. Diabète insipide

D'un point de vue physiopathologique, le diabète insipide correspond à une incapacité rénale complète à assurer la concentration des urines, aboutissant ainsi à une importante polyurie hypotonique.

Deux mécanismes très différents peuvent être à l'origine de cette anomalie hydro-électrolytique.

Le premier mécanisme, responsable de diabète insipide central, est une insuffisance de sécrétion de desmopressine. Ceci est dû à une atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Il faut une destruction d'au moins 80% des neurones hypothalamiques, une destruction hypophysaire ou une section de la tige pituitaire pour aboutir à ce phénomène.

Le second mécanisme, responsable de diabète insipide néphrogénique, est une altération de la réponse rénale à la présence de desmopressine. Le phénomène peut être liée soit à la disparition du gradient cortico-papillaire suite à des lésions de la médullaire, soit à une diminution de la sensibilité des cellules du tube collecteur à la desmopressine par diminution de l'expression des aquaporines sur la membrane apicale cellulaire.

Les causes de diabète insipide néphrogénique sont nombreuses²¹ :

- Causes congénitales : mutation du gène AVPR2 (récepteur cellulaire à la desmopressine), mutation du gène AQP2 (aquaporine-2)
- Causes secondaires : exposition au lithium, autres expositions médicamenteuses (ofloxacine, rifampicine, amphotéricine B, cyclophosphamide, methotrexate, foscarnet, tenofovir, colchicine), hypercalcémie, hypokaliémie, uropathies obstructives.

PRESENTATION DE L'ETUDE

I. Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude était donc de déterminer les caractéristiques des diabètes insipides néphrogéniques apparaissant chez les patients de réanimation sédatisés par sévoflurane au long cours.

II. Patients et méthode

Cette étude rétrospective, mono centrique, observationnelle a été réalisée dans deux réanimations du Centre Hospitalo-Universitaire de Tours (réanimation chirurgicale et réanimation neurochirurgicale) entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 juillet 2017.

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique du CHU de Tours (N° 2017054) et la base de données par la CNIL (N°2017102). Les données ont été extraites des dossiers médicaux des patients. Tous les patients ou leurs représentants légaux ont reçu une information écrite à propos de l'utilisation de leurs données médicales à des fins scientifiques.

Les patients hospitalisés dans ces deux réanimations et sédatisés par sévoflurane ont été inclus. Les critères d'exclusion étaient : patient mineur, patient sous curatelle ou sous tutelle, nécessité de dialyse, diabète insipide préexistant connu, chirurgie ou lésion pituitaire, présence d'une hypertension intracrânienne, utilisation de diurétiques ou d'osmothérapie après introduction du sévoflurane, utilisation de traitements inducteurs de diabètes insipides (dexaméthasone, lithium, ofloxacine, chimiothérapies anti-cancéreuses, etc.)²¹.

Le sévoflurane était administré via le système AnaConDa™ (Sedana Medical) sur des respirateurs classiques de réanimation. Un bolus initial de 1,5 mL était appliqué pour obtenir une Fet sévoflurane entre 0,5 et 1%. Le débit était d'abord calculé avec des abaques ajustées sur la ventilation minute du patient puis adapté sur le RASS (objectif : RASS – 5) et le BIS (objectif : BIS 40 -50). Le choix du morphinique pour l'analgésie était laissé à l'appréciation du praticien. Les fractions télé-expiratoires de sévoflurane étaient monitorées en continu par un moniteur de gaz Vamos™. La médiane des valeurs de Fet sévoflurane était calculée en

utilisant les valeurs horaires les plus élevées. Tous les patients neurolésés étaient monitorés par une mesure continue de la pression intracrânienne et des doppler trans-craniens répétés.

Les indications de sédation par sévoflurane étaient : agitation, nécessité d'approfondissement du niveau de sédation en complément du midazolam ou du propofol, SDRA ou bronchospasme sévère, présence d'asynchronies patient-ventilateur.

Les données démographiques étaient collectées : âge, sexe, comorbidités, motif d'admission, score de gravité (SAPS II, SOFA), durée de séjour, durée d'exposition. Les analyses biologiques plasmatiques et urinaire étaient réalisées à l'introduction du sévoflurane, à l'arrêt du sévoflurane et, éventuellement, à la date de l'apparition de la polyurie. Les administrations de diurétiques, de mannitol et de desmopressine étaient consignées dans le dossier.

Le diabète insipide néphrogénique était défini par l'association d'une polyurie supérieure à 40mL/kg/j ou une augmentation supérieure à 50% du volume d'urine entre deux jours consécutifs (non expliqué par un bilan entrées-sorties positif, une osmothérapie, une hyperglycémie ou l'administration de diurétiques), d'une hyper natrémie supérieure à 145mmol/L, d'une densité urinaire inférieure à 1005, d'une diminution de l'osmolarité urinaire inférieure à 300 mosm/kg, d'une augmentation de l'osmolarité plasmatique supérieure à 295 mosm/kg et par l'absence de réponse à l'injection d'un bolus de desmopressine IV (4 µg)²².

Les résultats étaient présentés sous forme de médiane (interquartile 25-75%). Les groupes étaient comparés en utilisant des tests de Mann-Whitney U, Fisher exact et Chi2 et en considérant un $p < 0,05$ comme significatif.

III. Résultats

Au total, 35 patients ont été inclus dans cette étude : 20 en réanimation chirurgicale et 15 en réanimation neurochirurgicale.

La durée médiane d'exposition au sévoflurane était de 92 heures (22 - 135) et la durée médiane de séjour en réanimation de 30 jours (17 - 45).

Parmi les 35 patients inclus, 7 patients ont présenté un DIN pendant leur séjour en réanimation après leur exposition au sévoflurane, soit 20% (7-33). Tous les patients ayant présenté le DIN étaient hospitalisés en réanimation neurochirurgicale pour une hémorragie sous-arachnoïdienne. Aucun d'eux n'a présenté d'épisode de diabète insipide central (DIC) avant l'administration de sévoflurane. L'indication d'utilisation de gaz halogénés chez ces patients était l'agitation pour 2 patients, une profondeur de sédation insuffisante pour 2 patients et des asynchronies patient-ventilateur pour 3 patients.

Les caractéristiques des patients présentant un DIN étaient :

- exposition plus longue au sévoflurane : 178,0 h (118,0-261,0) *versus* 66,5 h (20,0-118,8) ($p = 0,0014$) soit 2,7 fois plus longtemps.
- exposition à des concentrations de sévoflurane plus élevées : 1.3% (1,2-1,5) *versus* 1% (0,8-1,2) ($p=0,019$).
- patients significativement plus graves : SAPS II 57 (52-62) *versus* 41,5 (32-52) ($p=0,004$).
- durée d'hospitalisation plus longue : 47,0 jours (45,0-57,0) *versus* 25,5 jours (15,5 – 33,7) ($p=0,0003$)

Tous les patients ayant présenté le DIN étaient sédatisés par sévoflurane avec des FiO₂ moyennes > 1% pendant plus de 72 heures.

La durée médiane d'arrêt de la polyurie était de 43,5 heures (7,5 – 150,8) après l'arrêt de l'administration de sévoflurane.

Il y avait significativement plus d'insuffisance rénale aiguë dans le groupe NDI ($p=0,017$). Chez ces patients, la créatinine était de 44 $\mu\text{mol/L}$ (35 – 73) à l'introduction du sévoflurane *versus* 84 $\mu\text{mol/L}$ (72 – 154) à l'arrêt. Il n'y avait par contre aucune insuffisance rénale à la sortie de réanimation.

Il n'y avait pas de différence de mortalité entre les deux groupes avec un taux de mortalité à 11,4% ($n=4$). Aucun patient du groupe du groupe DIN n'est décédé.

IV. Publication

Ce travail a été soumis dans la revue *British Journal of Anesthesia* (SIGAPS A, IF 2017 : 6,499) et est actuellement pré-accepté sous réserve de corrections mineures.

Prolonged sevoflurane associated with nephrogenic diabetes insipidus in the Intensive Care Units. Outcomes and characteristics.

L'Heudé M. ¹, Poignant S. ^{1,2}, Elaroussi D. ¹, Espitalier F. ^{1,2}, Ferrandière M. ¹, Laffon M. ^{1,2},

Affiliation ;

¹ Department of Anesthesiology and Critical Care. Bretonneau University Hospital, 2 Boulevard Tonnellé, Tours, France

² Medical University, Tours, France

1. Margaux L'Heudé (MLH) lheude.margaux@gmail.com
2. Simon Poignant (SP) simon.poignant@univ-tours.fr
3. Djilali Elaroussi (DE) d.elaroussi@chu-tours.fr
4. Fabien Espitalier (FE) f.espitalier@chu-tours.fr
5. Martine Ferrandière (MF) m.ferrandiere@chu-tours.fr
6. Marc Laffon (ML) laffon@med.univ-tours.fr

Corresponding author :

Simon Poignant, M.D.

Department of Anesthesiology and Critical Care, Bretonneau University Hospital,
2 Boulevard Tonnellé, 37000 Tours, France

Medical University of Tours, France

Phone: +33 247 473 810

E-mail: simon.poignant@univ-tours.fr

ABSTRACT

Background : Volatile anesthetic agents administration is expanding with the development of AnaConda™ (Sedana Medical, Uppsala, Sweden). Sevoflurane could be a safe alternative to standard sedation, such as benzodiazepine. It appears to be effective in reducing wake-up and extubation times and ICU delirium compared with propofol or midazolam and was recently used in ARDS. Nevertheless, some cases of polyuria and nephrogenic diabetes insipidus (NDI) have been observed after prolonged sevoflurane sedation in ICUs. The aim of this study was to describe outcomes and characteristics of NDI related to sevoflurane sedation.

Methods : In this retrospective study, conducted in in two ICUs of the University Hospital of Tours between January 1,2015 and July 31, 2017, we include all patients sedated by sevoflurane.

Results: We studied 35 ICU patients (surgical and neuro ICU). 7 patients [20%; 95% CI (7-33)] presented with NDI. Patients with NDI were exposed to significantly longer durations of sevoflurane [178.0 h (118.0-261.0) *versus* 66.5 h (20.0-118.8); P=0.0014] and to significantly higher sevoflurane end-tidal concentrations [1.3% (1.2-1.5) *versus* 1% (0.8-1.2); P=0.0195].

Conclusion : The main finding of our study is that sevoflurane may be associated with NDI in the ICUs in relation with concentration and duration of exposure.

KEY WORDS : intensive care unit; nephrogenic diabetes insipidus; sevoflurane

BACKGROUND

Practices have changed in the intensive care units (ICUs) and the objective is to minimize sedations, in order to reduce the Length Of Stay (LOS) and the delirium ¹. We will probably observe a decrease of benzodiazepine use ², so volatile anesthetic agents could be a safe alternative. Sevoflurane appears to be effective in reducing wake-up and extubation times, compared with propofol or midazolam ^{3,4} and was recently use in ARDS ⁵. Study suggests the nephrologic safety ⁶ but data are lacking on long-term sedation in ICUs. Polyuria and nephrogenic diabetes insipidus (NDI) have been observed after prolonged sedation ^{7,8}. Our objective was to describe outcomes and characteristics of NDI related to sevoflurane sedation in our ICUs.

METHODS

In this retrospective study, we selected all patients undergoing sevoflurane sedation admitted in our ICUs of our University Hospital between January 1, 2015 and July 31, 2017. Data were extracted from patients' medical records. Criteria for exclusion were : patients under 18 years, under guardianship, requiring dialysis, with pre-existing diabetes insipidus, intracranial hypertension, pituitary surgery, diuretics or osmotherapy after introduction of sevoflurane and drugs reported as potential risk factors for NDI ⁹. All Acute Brain Injury (ABI) patients screened were monitored by parenchyma continuous intracranial pressure measurement, transcranial Doppler and have regular cerebral tomodensitometry. Sevoflurane was vaporized with AnaConDa™ (Anaesthetic preservation device, Sedana Medical). Note that sevoflurane sedation is allowed for operating room but it is actually an unlicensed strategy for ICUs: prescription is under medical responsibility. For each patient, the end-tidal concentration of sevoflurane (ETCS) was monitored continuously using a gas detector (Vamos™, Dräger Medical). An initial bolus of 25 ml.h⁻¹ for an ETCS of 0.5 to 1.0% was administered, then we performed an infusion with abacus, initially calculated from the patient's minute ventilation and secondarily adjusted on the Richmond agitation sedation scale (RASS-5), or on bispectral index (BIS target value of 40-50) and adapted to the medical prescription. Polyuria was defined as urine output of 40 ml/kg/day ¹⁰ or a 50% increase in urine output between two consecutive days, not explained by a strongly positive input / output balance or hyperglycemia. NDI was defined as the association of polyuria, urinary density ≤ 1.005 , plasma osmolality > 295 mOsm/kg, urinary osmolality < 300 mOsm/kg, hypernatremia > 145 mmol/L, no hypercalcemia or hypokalemia, no response to an infusion of 4 μ g desmopressine ¹⁰ (Increase in urine osmolality > 300 mOsm/kg confirmed central diabetes insipidus (CDI)). Standard demographic data, duration of exposure and ETCS were collected (**Supplementary Table 1**). Median value of ETCS was calculated with the highest hourly value for each patient. Plasma and urinary biological analyses were recovered several times : at the introduction and discontinuation of sevoflurane, if polyuria occurs. The institutional review board and ethics committee of the university hospital approved this study (no. 2017054) and the database (no. 2017102). Written informed consent was obtained from all subjects. The parameters were presented as well as their median values (1-3). Patients with and without NDI were compared using the Mann-Whitney U, the Fischer exact or the χ^2 tests. P values < 0.05 were considered significant.

RESULTS

2219 patients were admitted in our ICUs during the study period : 579 in neuro ICU and 1640 in surgical ICU. 60% of patients were ventilated. 35 patients were included: 20 in surgical ICU and 15 in neuro ICU (**Supplementary Table 1**). We excluded 5 patients who needed dialysis. Indications of sevoflurane sedation were neurologically stable patient with ARDS, patient-ventilator asynchronies, agitation, inadequate depth of sedation despite intravenously sedation (alternative sedations were midazolam, propofol, ketamine and thiopental).

The median exposure time to sevoflurane was 92.0 hours (22.0-135.0) and the median LOS in the ICU was 30 days (17-45). 7 patients presented an NDI during their ICU stay, i.e. 20% [95% CI, (7-33)]. They were all hospitalized for acute brain injury. None of them had a history of central diabetes insipidus (CDI) during the total ICU stay. Patients with NDI had significantly higher SAPS II at admission to the ICU [57 (52-62) *versus* 41.5 (32-52), $p=0.004$], and longer LOS in the ICU [47 days (45-57) *versus* 25.5 days (15-34), $p=0.0003$]. Patients with NDI were exposed to significantly longer durations of sevoflurane [178.0 h (118.0-261.0) *versus* 66.5 h (IQR 20.0-118.8); $p=0.0014$] and to significantly higher ETCS [1.3% (1.2-1.5) *versus* 1% (0.8-1.2); $p=0.0195$] (**Supplementary Table 1**). All patients with NDI were sedated by sevoflurane with mean ETCS $\geq 1.0\%$ and for more than 72 hours (**Figure 1**). Polyuria stopped after a median time of 43.5 hours (7.5-150.8) after sevoflurane discontinuation. In patients with NDI, creatinine was $44 \mu\text{mol.L}^{-1}$ (35-73) at the beginning *versus* $84 \mu\text{mol.L}^{-1}$ (72-154) upon termination of sevoflurane ($p=0.017$). None of the patients had a chronic kidney disease at the discharge of ICU. There was no more NDI in the smoking ($p=0,43$) or alcoholic ($p=0,64$) patients. The ICU mortality rate was 11.4% ($n=4$) and no patient with NDI died.

DISCUSSION

The main finding of our study is that sevoflurane may be associated with NDI in the ICUs in relation with concentration and duration of exposure. We showed that all patients with NDI were sedated with mean ETCS $\geq 1.0\%$ and for more than 72 hours. These results are compatible with the others studies ^{7,8}. Cabibel *et al.* ⁷ describe the occurrence of 3 NDI after 4 days or more of 1% ETS administration. To date, volatile sedation studies have focused on short-term exposure to sevoflurane, less than 48 hours ¹¹: this may explain the limited information available on NDI.

The main hypothesis to explain the NDI is that sevoflurane could temporarily reduce urinary renal concentration capacity ¹²: cellular shuttle mechanisms allowing the aquaporin 2 expression on cellular membrane would be interrupted by sevoflurane. A second hypothesis would be the toxic role of inorganic fluorides (produced with hexafluoroisopropanolol during the sevoflurane metabolism by the cytochrome P450): rate $> 50 \mu\text{mol/L}$ is considered as the threshold of nephrotoxicity with methoxyflurane ¹³. However, a study by Higuchi *et al.* ¹⁴ about sevoflurane sedation in operating room and a study by Perbet *et al.* ¹¹ about sevoflurane sedation in ICU did not show any renal impairment despite rates of inorganic fluorides $> 50 \mu\text{mol/L}$.

The main limitation is that all patients with NDI are acute brain injury patients but they were monitored by continuous intracranial pressure measurement and transcranial Doppler and we included only patient without intracranial hypertension. No cases of secondary degradation were observed after sevoflurane administration, and polyuria ceased after stopping sevoflurane. We do not have plasma AVP values, but none of the patients suspected of having NDI responded to one or more desmopressin infusion. It was considered the most important diagnostic test to eliminate CDI. All these arguments are reinforcing strongly a nephrogenic cause. The acute kidney injury can be explained by a difficult diagnosis of NDI with late of introduction of hydric compensation. None of the patients had a chronic kidney disease at the discharge of ICU.

We found a probable association between NDI and sevoflurane concentration and duration of exposure. Like PRIS, a notion of duration and dosage could be considered. Our results need to be confirmed by prospective randomized studies.

Conflicts of Interest and Source of Funding :

MLH has no conflict to disclose. SP has no conflict to disclose. DE has no conflict to disclose. FE has no conflict to disclose. MF has no conflict to disclose. ML has no conflict to disclose.

Authors' contribution :

MLH and SP were involved in the conception and design of the study, the data acquisition and analysis, the article drafting and in its revision prior to submission.

SP assumes responsibility for the content of the manuscript.

DE, FE, MF, ML were involved in the conception and design of the study, in the interpretation of data and in the article revision prior to submission.

	NDI* group (n=7)	No NDI* group (n=28)	P value
Median age (years)	53.0 (45.0-55.0)	52 (47.2-63.7)	
Male gender (%)	5 (71.4)	24 (85.7)	
Comorbidities (%)			
- Cardiac	3 (42.8)	12 (42.8)	> 0,99
- Respiratory	1 (14.2)	6 (21.4)	> 0,99
- Renal disease	1 (14,2)	3 (10.7)	> 0,99
- Neurological	2 (28.6)	2 (7.1)	0,17
- Liver cirrhosis	0	3 (10.7)	> 0,99
- Malignancies	0	6 (21.4)	0,31
- Diabetes mellitus	0	5 (17.8)	0,56
- Alcohol consumption	1 (14,2)	9 (32,1)	0,64
- Tobacco consumption	3 (42,8)	17 (60,7)	0,43
Main ICU stay diagnoses (%)			
- Intestinal/hepatic	0	5 (17.9)	
- Neurological	7 (100%)	9 (32.1)	
- Respiratory	0	4 (14.3)	
- Sepsis	0	2 (7.1)	
- Trauma	0	5 (17.9)	
- Others	0	3 (10.7)	
SAPS II on ICU admission	57 (52-62)	41.5 (32-52)	0.004
SOFA on ICU admission	9 (9-10)	8 (5-10)	0.07
Length of ICU stay, days	47 (45-57)	25,5 (15-34)	0.0003
Exposure duration to sevoflurane (hours)	178.0 (118.0-261.0)	66.5 (20.0-118.8)	0.001
Sevoflurane end-tidal concentration (%)	1.3 (1.2-1.5)	1.0 (0.8-1.2)	0.019
Natremia introduction of sevoflurane (mmol/L)	144 (139-149)	142 (141-145)	0.50
Natremia stop of sevoflurane (mmol/L)	154 (149-158)	146 (142-147)	0.0008
Osmolarity introduction (mmol/L)	301 (290-311)	298 (294-306)	0.90
Osmolarity stop (mmol/L)	328 (324-336)	304 (301-316)	0.002
Urine output before introduction of sevoflurane (milliliters)	2300 (1600-5600)	2050 (1250-3200)	0.34
Urine output one day after introduction of sevoflurane (milliliters)	3900 (2400-5400)	2300 (1725-3740)	0.04
Death in ICU (%)	0	4 (14.3)	0.46

Table 1 Characteristics and sevoflurane sedation measurements of study population

Abbreviations: NDI = Nephrogenic Diabetes Insipidus; ICU = intensive care unit; SAPS II = simplified acute physiology score II

The parameters collected were presented as median (quartile 1, 3)

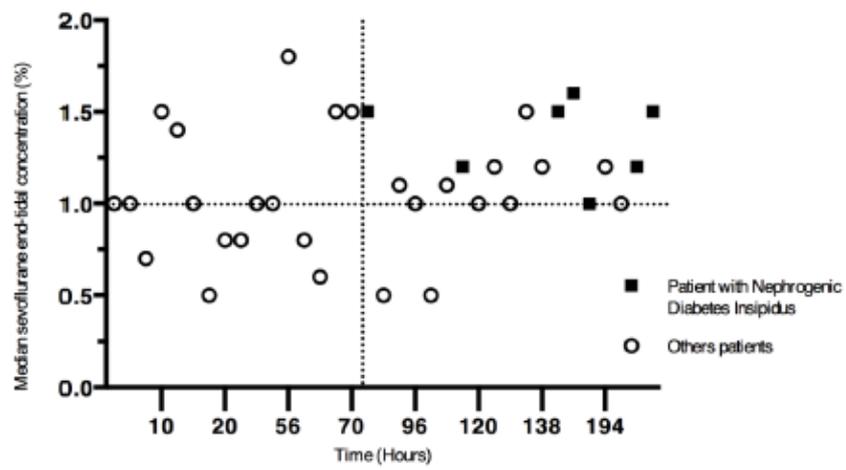


Figure 1

REFERENCES

1. Barr J, Kishman CP Jr, Jaeschke R. The methodological approach used to develop the 2013 Pain, Agitation, and Delirium Clinical Practice Guidelines for adult ICU patients. *Crit Care Med* 2013. 41(9 Suppl 1): S1-15.
2. Devlin JW, Skrobik Y, Gelinas C, et al; Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med* 2018; 46:e825–e873
3. Mesnil M, Capdevila X, Bringuier S et al: Long-term sedation in intensive care unit: a randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. *Intensive Care Med* 2011 37: 933–941 DOI 10.1007.
4. Jerath A, Panckhurst J, Parotto M et al. Safety and Efficacy of Volatile Anesthetic Agents Compared With Standard Intravenous Midazolam/Propofol Sedation in Ventilated Critical Care Patients: A Meta-analysis and Systematic Review of Prospective Trials. *Anesth Analg* 2017. 124(4): 1190-1199.
5. Jabaudon M, Boucher P, Imhoff E et al. Sevoflurane for Sedation in Acute Respiratory Distress Syndrome. A Randomized Controlled Pilot Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Mar 15; 195(6): 792-800.
6. Ong Sio LCL, Dela Cruz RGC, Bautista AF. Sevoflurane and renal function: a meta-analysis of randomized trials. *Med Gas Res*. 2017 17; 7(3): 186-193.
7. Cabibel R, Gerard L, Maiter D et al. Complete nephrogenic diabetes insipidus after prolonged sevoflurane sedation. A case report about 3 cases. *A A Pract*. 2018.
8. Muyldermans M, Jennes S, Morrison S et al: Partial Nephrogenic Diabetes Insipidus in a Burned Patient Receiving Sevoflurane Sedation With an

- Anesthetic Conserving Device—A Case Report. *Crit Care Med* 2016; 44: e1246–e1250.
9. Garofeanu CG, Weir M, Rosas-Arellano MP, Henson G, Garg AX, Clark WF. Causes of reversible nephrogenic diabetes insipidus: A systematic review. *American Journal of Kidney Diseases* 2005; 45 (4): 626 – 637.
 10. Bockenhauer D, Bichet DG: Pathophysiology, diagnosis and management of nephrogenic diabetes insipidus. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11: 576–588.
 11. Perbet S, Bourdeaux D, Sautou V et al. A pharmacokinetic study of 48-hour sevoflurane inhalation using a disposable delivery system (AnaConDa®) in ICU patients. *Minerva Anesthesiol* 2014; 80(6): 655-65.
 12. Morita K, Otsuka F, Ogura T et al. Sevoflurane anaesthesia causes a transient decrease in aquaporin-2 and impairment of urine concentration. *British journal of Anaesthesia* 1999. 83 (5): 734-9.
 13. Cousins M, Mazze R. Methoxyflurane Nephrotoxicity. *JAMA* 1973. 24;225(13)1611-6
 14. Higuchi H, Arimura S, Sumikura H. Urine concentrating ability after prolonged sevoflurane anesthesia. *British journal of Anaesthesia* 1994;73:239-40.

DISCUSSION

Cette étude rétrospective est la première à décrire autant de cas de diabètes insipides néphrogéniques apparaissant lors d'une sédation prolongée, supérieure à 48 heures, par sévoflurane en réanimation.

De plus, c'est la première à extraire des facteurs de risque potentiels à cet effet indésirable. En effet, une association entre concentration et durée d'exposition et apparition de DIN semble exister.

I. Atteinte rénale lors de l'exposition aux gaz halogénés

Dans leur étude publiée dans le *Journal of American Medical Association* ¹⁴ en 1973, Cousins and Mazze décrivaient déjà l'apparition d'insuffisances rénales aiguës polyuriques (figure 6) lors de sédations par méthoxyflurane (gaz halogéné appartenant à la même classe pharmacologique que le sévoflurane) au bloc opératoire à des MAC de 2,5 à 3 pendant 2, 5 à 3h. Ce travail avait permis d'établir un lien entre la production de fluorides inorganiques lors du métabolisme du méthoxyflurane et sa néphrotoxicité et de fixer un seuil de néphrotoxicité lorsque que le taux de FI plasmatiques était supérieur à 50 $\mu\text{mol/L}$.

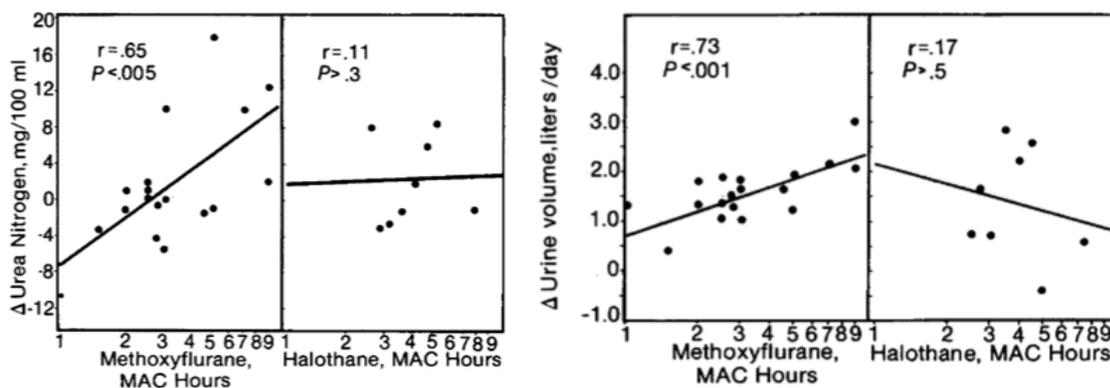


Figure 6. Dose-response curve for postoperative changes in serum and urine variables.

Plus récemment, dans une étude publiée dans le *British Journal of Anaesthesia* ²³ en 1994, Higuchi avait analysé la fonction rénale (mesures de créatinine et excrétion de N-acétyl-beta-glucosaminidase) chez des patients, sans atteinte rénale préexistante, sédatisés au bloc opératoire par sévoflurane pendant 300 à 500 minutes en moyenne. Malgré des taux plasmatiques de FI supérieurs au seuil de toxicité de 50 $\mu\text{mol/L}$, l'étude ne retrouvait pas d'atteinte rénale chez ces patients.

Un signal non significatif apparaissait néanmoins : les patients sédatisés par sévoflurane présentaient des osmolarités urinaires plus faibles que ceux sédatisés par isoflurane.

Dans un second travail publiée dans *Anesthesiology* ²⁴ en 1995, Higuchi montrait que l'injection de desmopressine IV après l'arrêt de l'anesthésie par sévoflurane ne permettait pas d'améliorer l'osmolarité urinaire des patients exposés avec des taux de FI supérieurs à 50 µmol/L. Cette donnée conforte l'origine néphrogénique probable de la polyurie.

Enfin, dans son étude publiée dans *Minerva Anestesiologica* ¹⁵ en 2014, Perbet avait également observé la fonction rénale (analyse de créatinine seule) des patients sédatisés par sévoflurane, en réanimation cette fois, pendant 48 heures, avec des Fet sévoflurane à 1,5%. Malgré des taux plasmatiques de FI supérieurs au seuil de toxicité de 50 µmol/L, l'étude ne retrouvait ni atteinte rénale ni polyurie.

Selon les auteurs, une des explications pour expliquer cette différence de néphrotoxicité entre le méthoxyflurane et le sévoflurane est à rechercher dans le métabolisme des halogénés. En effet, le méthoxyflurane est métabolisé au niveau rénal alors que le sévoflurane l'est au niveau hépatique. Les taux de fluorures inorganiques sont donc probablement plus élevés au niveau rénal lors de sédations par méthoxyflurane plutôt que par sévoflurane, entraînant alors peut-être plus de néphrotoxicité.

II. Physiopathologie du DIN après exposition prolongée au sévoflurane en réanimation

Si la sédation par sévoflurane en réanimation ne provoque pas d'insuffisances rénales ni de polyuries quand elle est utilisée sur des durées inférieures à 48 heures, nous avons démontré dans ce travail qu'elle pouvait être responsable de diabètes insipides néphrogéniques lors de sédations plus longues.

Les quatre autres cas de DIN déjà publiés dans la littérature concernaient eux aussi des sédations prolongées par sévoflurane : 7 jours dans l'étude de Muijldermans publiée dans *Critical Care Medicine* en 2016 ¹⁸; respectivement 13, 4 et 6 jours dans l'étude de Cabibel publiée dans *Anesthesia Analgesia Practice* en 2018 ²⁰.

La première hypothèse pour expliquer l'origine des DIN chez les patients sédatisés par sévoflurane au long cours serait une diminution transitoire de l'expression des aquaporines-2 à la surface apicale des cellules rénales ²⁵.

En effet, dans son étude publiée par le *British Journal of Anesthesia* ²⁶ en 1999, Morita démontrait une diminution de l'excrétion urinaire de ces protéines (figure 7) lors d'anesthésies générales sous sévoflurane au bloc opératoire.

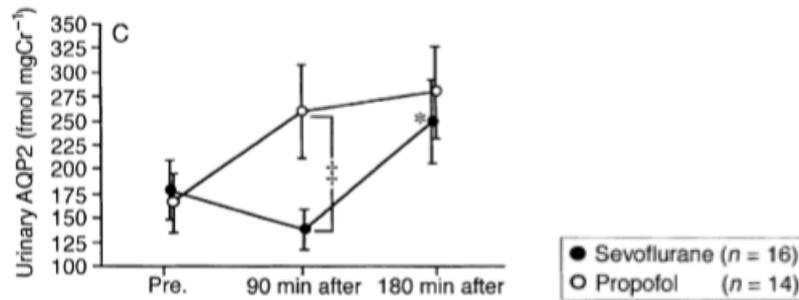


Figure 7. Changes in urinary AQP-2 during sevoflurane anesthesia

Le mécanisme exact est encore inconnu et reste à préciser. L'origine réside probablement au niveau des mécanismes de navette des vésicules intra-cytoplasmiques contenant les aquaporines vers la membrane cellulaire rénale. La sédation par sévoflurane entraînerait un blocage de ces mécanismes de navette (figure 8) malgré une augmentation des taux plasmatiques de desmopressine. Les cellules rénales n'expriment alors plus ces protéines à leur surface apicale. Elles deviennent imperméables à l'eau et perdent ainsi leur capacité à concentrer les urines.

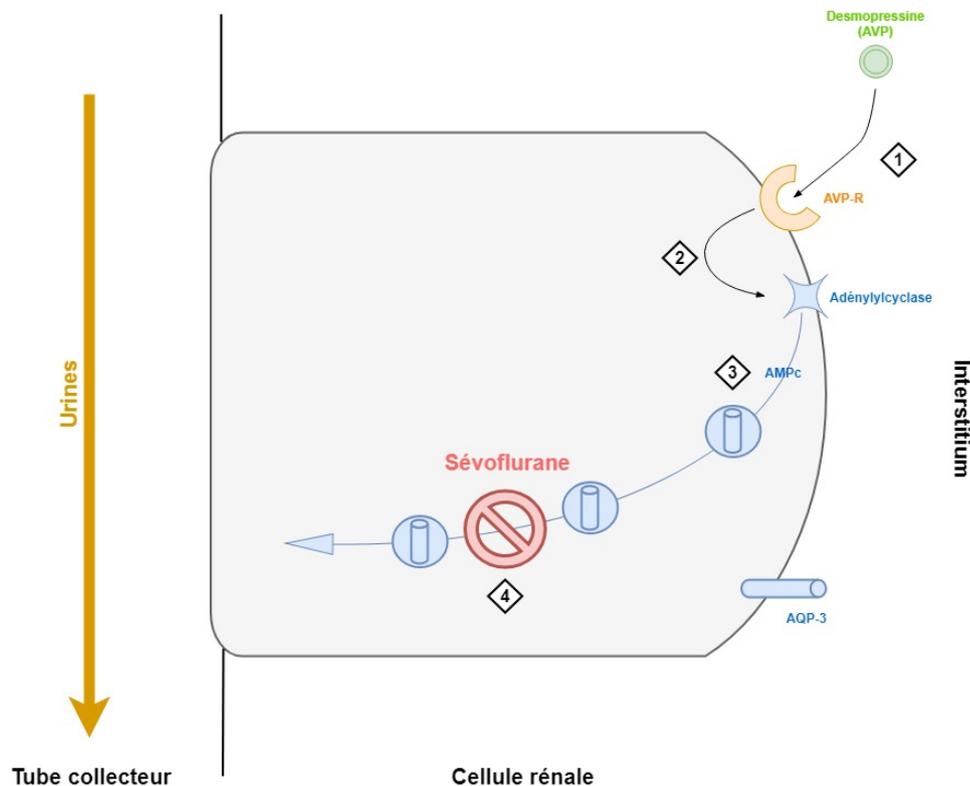


Figure 8. Sévoflurane et physiopathologie supposée du DIN

La deuxième hypothèse serait l'éventuelle toxicité rénale des fluorides inorganiques produits avec l'HFIP lors du métabolisme du sévoflurane par le cytochrome P450 2E1 au niveau hépatique

A ce jour, les études suggérant l'absence de toxicité des FI, malgré des taux supérieurs au seuil de toxicité de 50 µmol/L, ne concernaient que des sédations inférieures à 48 heures et portaient sur des petits effectifs ^{15,23,24}.

Dans notre travail, la durée médiane d'exposition au sévoflurane était de 92 heures (22 - 135) et les cas de DIN apparaissent tous pour des durées de sédations supérieures à 72 heures. Il est donc probable que la toxicité liée aux FI n'apparaisse qu'après un certain délai d'exposition, probablement aux alentours de 72h.

Le mécanisme de toxicité rénale des FI n'est pas connu à l'heure actuelle.

Les consommations excessives d'alcool et de tabac sont connues pour être des mécanismes inducteurs du cytochrome P450 2E1 ²⁷. Il avait donc été suggéré que les patients fumeurs ou alcooliques étaient exposés à des taux de FI plus élevés et étaient donc plus exposés à la néphrotoxicité et au risque de DIN lié au sévoflurane. Dans notre travail, nous ne retrouvons aucune différence significative entre les deux groupes concernant ce critère.

En résumé, ce travail a permis de mettre en évidence deux déterminants majeurs pour l'apparition du DIN chez les patients sédatisés au long cours par sévoflurane en réanimation :

- La durée d'exposition, notamment pour des durées supérieures à 72 heures
- La concentration d'exposition

III. Insuffisance rénale aiguë et DIN après exposition prolongée au sévoflurane en réanimation

De plus, ce travail met en évidence une différence significative sur le taux d'insuffisances rénales aiguës entre les deux groupes : les patients du groupe DIN avaient plus d'atteinte rénale que les autres (p=0,017). La créatinine était de 44 µmol/L (35 – 73) à l'introduction du sévoflurane *versus* 84 µmol/L (72 – 154) à l'arrêt dans ce groupe.

Il est important de noter que :

- Ces atteintes rénales ont toutes été transitoires.
- Les données biologiques étaient en faveur d'atteintes rénales aiguës fonctionnelles.
- Les patients n'avaient plus d'atteinte rénale lors de leur sortie de réanimation.

L'hypothèse principale pour expliquer ces IR est le défaut de compensation de la polyurie. En effet, lors de l'apparition du DIN chez ces patients, les polyuries ont été brutales et majeures. En absence de compensation hydro-électrolytique adéquate, la déshydratation extracellulaire provoquée par la polyurie peut être rapide et donc entraîner des IR aiguës. Par méconnaissance du phénomène de DIN lié au sévoflurane, des retards de prise en charge ont pu survenir expliquant ainsi probablement les IR. Cette hypothèse est d'autant plus probable qu'il s'agissait d'IR fonctionnelles et transitoires.

La seconde hypothèse est la néphrotoxicité des fluorides inorganiques. Le seuil de toxicité rénale a été fixé à 50 $\mu\text{mol/L}$ après l'étude de Cousins and Mazze¹⁴. Plus récemment, l'étude de Perbet¹⁵ a démontré que ces seuils sont atteints très rapidement, dès le premier jour de sédation par sévoflurane en réanimation mais qu'il n'y a pas d'atteinte rénale en dessous de 48 heures d'exposition. Nos patients étaient donc probablement exposés à des doses néphrotoxiques de FI mais aucun dosage de FI n'a pu être réalisé dans ce travail car ils ne sont pas réalisés en routine au CHU de Tours. La potentielle néphrotoxicité des ces FI, sur des durées d'exposition prolongées, ne peut donc pas être écartée par cette étude.

Pour finir, les études réalisées à propos de la néphrotoxicité des FI suggéraient une modification du risque de complications rénales après exposition au sévoflurane en fonction de la préexistence de pathologie rénale sous-jacente, de l'hétérogénéité génétique des individus, de l'interaction avec les autres molécules d'anesthésie et de la présence d'éventuels autres facteurs de néphrotoxicité^{23,24}.

IV. Limites de l'étude

Bien que significative, cette étude présente cependant un certain nombre de limites, qu'il est important de détailler.

La principale limite de cette étude réside dans le caractère mono centrique et les faibles effectifs ($n = 35$) qui peuvent ainsi limiter la validité externe de nos résultats.

Le recueil de données de façon rétrospective constitue également une limite : il est possible qu'un certain nombre de patients exposés au sévoflurane en réanimation sur la

période concernée n'aient pas été identifiés, modifiant ainsi l'incidence de cet effet indésirable.

Seules les informations consignées dans le dossier médical au moment de l'hospitalisation ont pu être recueillies. Des données étaient manquantes : densité urinaire, analyses biologiques urinaires, administration de desmopressine notamment. De fait, cinq patients exposés au sévoflurane ont ainsi présenté une polyurie sans tous les critères de DIN prédéfinis au cours de leur sédation. Afin de limiter au maximum les biais, ces patients ont donc été classés dans le groupe « autres patients ». Néanmoins, ces patients présentaient, eux aussi, des durées d'exposition et des Fet sévoflurane d'exposition comparables à celles du groupe DIN. Les résultats de l'étude avec le sous groupe « Polyurie sans étiologie » (symbolisé par les carrés blancs) sont présentés dans la figure 9.

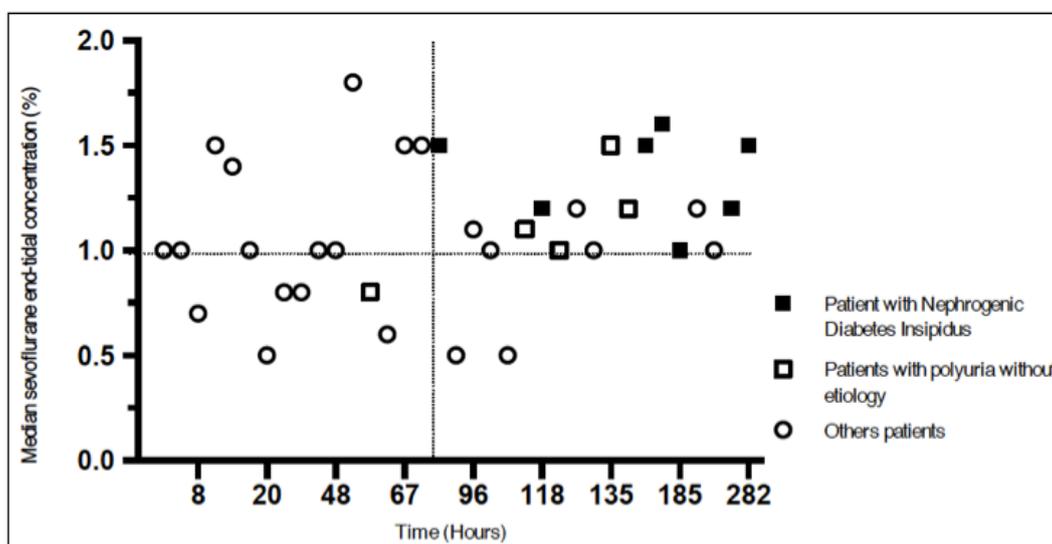


Figure 9. Durées d'exposition et Fet sévoflurane chez les patients sédatisés au long cours par sévoflurane en réanimation

De plus, le fait que l'ensemble des patients ayant présenté le DIN soient des patients neurolésés mérite d'être discuté.

Premièrement, la principale explication concerne probablement la durée d'exposition au sévoflurane. En effet, les cas de DIN ne semblent apparaître que pour des durées d'exposition prolongées. Les patients hospitalisés en réanimation neurochirurgicale ont bénéficié de sédations plus longues que ceux de réanimation chirurgicale car les pathologies d'admission et les motifs de recours au sévoflurane étaient différents. Le principal motif d'utilisation du sévoflurane en réanimation neurochirurgicale était l'ajout d'une molécule hypnotique (en plus du midazolam et du sufentanil) afin d'assurer la sédation de la phase initiale des patients présentant une défaillance neurologique aiguë. Ces protocoles de sédation impliquent une sédation profonde et prolongée pendant plusieurs jours. A contrario, les patients de

réanimation chirurgicale étaient sédatisés par sévoflurane essentiellement pour des problèmes d'agitation, d'asynchronie patient-ventilateur ou de bronchospasme. Dans ces cas de figure, l'objectif est un réveil rapide et les durées de sédation sont donc raccourcies.

Deuxièmement, les patients neurolésés inclus dans l'étude étaient tous monitorés par une mesure continue de la pression intracrânienne et par des dopplers trans-craniens répétés. Un des critères d'exclusion était la présence d'une hypertension intracrânienne. Aucun de ces patients n'a présenté de dégradation neurologique ni de passage en état de mort encéphalique secondairement à l'introduction du sévoflurane, ce qui n'est pas en faveur de diabète insipide central. Par ailleurs, tous les patients ayant une éventuelle lésion de l'axe hypothalamo-hypophysaire ont été exclus.

Troisièmement, les délais d'apparition et de résolution de la polyurie sont à souligner. Les DIN ont tous cessé rapidement après l'arrêt de l'exposition aux gaz halogénés, renforçant ainsi l'hypothèse du caractère néphrogénique de cette polyurie et l'imputabilité probable du sévoflurane dans l'apparition de cet effet indésirable.

Pour finir, un dosage biologique du taux de desmopressine aurait permis d'orienter vers ce diagnostic de DIN. Aucun des patients inclus dans l'étude n'a pu en bénéficier, car ces tests ne sont pas effectués actuellement en routine dans les deux services de réanimation concernés.

Cependant, tous les patients du groupe DIN ont pu bénéficier d'une injection de desmopressine IV. Ce test diagnostique apparaît aujourd'hui comme le plus fiable pour différencier l'origine centrale ou néphrogénique des diabètes insipides²⁹. Aucun des patients du groupe DIN n'a répondu à ce test, confortant ainsi le caractère néphrogénique du diabète insipide.

V. Implications cliniques futures

Jusqu'alors, le DIN associé à la sédation par sévoflurane au long cours n'avait été que très peu décrit car les études de sécurité clinique avaient ciblé des durées de sédation plus courtes, de l'ordre de 48 heures. Dans cette étude, la médiane d'exposition au sévoflurane était de 92 heures (22 – 135) et a permis de juger des potentiels effets toxiques de cette molécule à plus long terme.

Dans cette étude rétrospective, le taux de DIN chez les patients sédatisés au long cours par sévoflurane s'élève aux alentours de 20%. Il apparaît donc comme un effet indésirable

fréquent à bien connaître des cliniciens. En effet, la polyurie étant importante, un retard de diagnostic et donc de prise en charge adaptée peut rapidement aboutir à des insuffisances rénales aiguës fonctionnelles graves, augmentant significativement la morbi-mortalité de ces patients hospitalisés dans les services de réanimation.

CONCLUSION

En conclusion, cette étude a permis de mettre en évidence que le diabète insipide néphrogénique semble être un effet indésirable fréquent chez les patients sédatisés au long cours par sévoflurane.

Comme pour le Syndrome d'Infusion au Propofol (PRIS), il existe probablement une association entre concentration et durée d'exposition et apparition de ce phénomène chez les patients sédatisés au long cours par sévoflurane en réanimation.

L'utilisation des gaz halogénés comme moyen de sédation en réanimation étant de plus en plus fréquente, les praticiens doivent donc être sensibilisés à ce phénomène de diabète insipide néphrogénique associé au sévoflurane afin de le reconnaître et d'en prévenir les complications éventuelles.

Des études prospectives seront à mener afin de confirmer et de préciser ces résultats. Actuellement, un projet d'étude est en cours, mené par les équipes de réanimation chirurgicale et neurochirurgicale du CHU de Tours. Cette étude prospective, multicentrique, randomisée, nommé IPSI-Réa (Incidence de la Polyurie au Sévoflurane Inhalé en Réanimation) démarrera en 2019 et aura plusieurs objectifs :

- Calculer l'incidence de cet effet indésirable
- Identifier des éventuels facteurs de risque
- Préciser les mécanismes physiopathologiques impliqués

PRESENTATION DE L'ETUDE AU CONGRÈS DE LA SFAR 2018



Présenté publiquement au 60^{ème} congrès de la **Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR)** le **29 septembre 2018** sous le format de e-poster.

Session	Intervention	Date
Bornes e-posters EPO38 - Technologies en anesthésie réanimation (BORNE B4) <i>Modérateurs : Thomas GODET, Nathalie NATHAN</i>	Nephrogenic diabetes insipidus in patients receiving Sevoflurane sedation in ICU: Outcomes and risk factors <i>Margaux L'HEUDE</i>	29/09/2018

ANNEXES

Annexe 1. Richmond Agitation and Sedation Scale

Niveau	Description	Définition
+ 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 agressifs
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)

Annexe 2. Score de Ramsay

1	Malade anxieux, agité
2	Malade coopérant, orienté et calme
3	Malade répondant aux ordres
4	Malade endormi avec une réponse nette à la stimulation de la glabelle ou à un bruit intense
5	Malade endormi répondant faiblement aux stimulations
6	Pas de réponse aux stimulations nociceptives

Annexe 3. Behavioral Pain Scale

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

Payen, Crit Care Med, 2001

BIBLIOGRAPHIE

1. Jackson DL, Proudfoot CW, Cann KF et al. A systematic review of the impact of sedation practice in the ICU on resource use, costs and patient safety. *Critical Care Medicine* 2010. 14(2):R59. DOI: 10.1186/cc8956
2. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ et al. The Richmond Agitation Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002. 15;166(10):1338-44
3. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR et al. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *British Medical Journal* 1974. 22;2(5920):656-9
4. Payen JL, Bru O, Bosson JL et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Critical Care Medicine* 2001. 29(12):2258-63.
5. Chanques G, Jaber S, Barbotte E et al. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Critical Care Medicine* 2006. 34(6):1691-9.
6. Sauder P, Andreoletti M, Cambonie G et al. Conférence de consensus commune (SFAR-SRLF) en réanimation: sédation-analgésie en réanimation (nouveau-né exclus). *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation* 2008. 27(7-8): 541 – 55
7. Barr J, Kishman CP Jr, Jaeschke R. The methodological approach used to develop the 2013 Pain, Agitation, and Delirium Clinical Practice Guidelines for adult ICU patients. *Critical Care Medicine* 2013. 41(9 Suppl 1): S1-15
8. Devlin JW, Skrobik Y, Gelinas C, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Critical Care Medicine* 2018. 46:e825–e873

9. Lotte K, Arjen J, Manon H et al. Benzodiazepine Use and Neuropsychiatric Outcomes in the ICU: A Systematic Review. *Critical Care Medicine* 2018. 46: 1673-1680. DOI: 10.1097
10. Jabaudon M, Boucher P, Imhoff E et al. Sevoflurane for Sedation in Acute Respiratory Distress Syndrome. A Randomized Controlled Pilot Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2017. Mar 15; 195(6): 792-800.
11. Migliari M, Bellani G, Rona R et al. Short Term Evaluation of Sedation with Sevoflurane administered by the Anaesthetic-Conserving Device in Critically Ill Patients. *Intensive Care Medicine* 2009, 35:1240-1246. DOI: 10.1007
12. Mesnil M, Capdevila X, Bringuier S et al: Long-term sedation in intensive care unit: a randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. *Intensive Care Medicine* 2011 37: 933–941
13. Jerath A, Panckhurst J, Parotto M et al. Safety and Efficacy of Volatile Anesthetic Agents Compared With Standard Intravenous Midazolam/Propofol Sedation in Ventilated Critical Care Patients: A Meta-analysis and Systematic Review of Prospective Trials. *Anesthesia Analgesia* 2017. 124(4): 1190-1199
14. Cousins M, Mazze R. Methoxyflurane Nephrotoxicity. *Journal of the American Medical Association* 1973. 24;225(13)1611-6
15. Perbet S, Bourdeaux D, Sautou V et al. A pharmacokinetic study of 48-hour sevoflurane inhalation using a disposable delivery system (AnaConDa®) in ICU patients. *Minerva Anestesiol* 2014; 80(6): 655-65
16. Rohm K, Mengistu A, Boldt J et al. Renal integrity in Sevoflurane Sedation in the Intensive Care Unit with the Anaesthetic-Conserving Device: a Comparison with Intravenous Propofol Sedation. *Anesthesia and Analgesia* 2009 Vol. 108, N° 6. DOI: 10.1213
17. Ong Sio LCL, Dela Cruz RGC, Bautista AF. Sevoflurane and renal function: a meta-analysis of randomized trials. *Medical Gas Research* 2017. 17; 7(3): 186-193

18. Muyldermans M, Jennes S, Morrison S et al: Partial Nephrogenic Diabetes Insipidus in a Burned Patient Receiving Sevoflurane Sedation With an Anesthetic Conserving Device—A Case Report. *Critical Care Medicine* 2016; 44: e1246–e1250
19. Schirle L. Polyuria With Sevoflurane Administration: A Case Report. *American Association of Nurse Anesthetists Journal* 2011. Vol. 79, No. 1
20. Cabibel R, Gerard L, Maiter D et al. Complete Nephrogenic Diabetes Insipidus after Prolonged Sevoflurane Sedation: a Case Report about 3 cases. *Anesthesia and Analgesia Practice* 2018.
21. Garofeanu CG, Weir M, Rosas-Arellano MP, Henson G, Garg AX, Clark WF. Causes of reversible nephrogenic diabetes insipidus: A systematic review. *American Journal of Kidney Diseases* 2005; 45 (4): 626 – 637.
22. Bockenhauer D, Bichet DG. Pathophysiology, Diagnosis and Management of Nephrogenic Diabetes Insipidus. *Nature Reviews Nephrology* 2015; 11: 576–588.
23. Higuchi H, Arimura S, Sumikura H. Urine Concentrating Ability after Prolonged Sevoflurane Anesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 1994; 73:239-240.
24. Higuchi H, Sumikura H, Sumita S et al. Renal function in patients with high fluoride concentrations after prolonged sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1995. 83:449-58.
25. Otsuka F, Morita K, Takeuchi M et al. The Effects of Intrinsic Vasopressin on Urinary Aquaporin-2 Excretion and Urine Osmolality During Surgery Under General Anesthesia. *Anesthesia and Analgesia* 1999; 88:181-7.
26. Morita K, Otsuka F, Ogura T et al. Sevoflurane anaesthesia causes a transient decrease in aquaporin-2 and impairment of urine concentration. *British journal of Anaesthesia* 1999. 83 (5): 734-9.
27. Schoedel KA, Tyndale RF. Induction of nicotine-metabolizing CYP2B1 by ethanol and ethanol-metabolizing CYP2E1 by nicotine: summary and implications. *Biochimica et Biophysica Acta* 2003. 17;1619(3):283-90.

28. Panner BJ, Freeman RB, Roth-Moyo LA et al. Toxicity following Methoxyflurane Anesthesia: I Clinical and Pathological Observations in two fatal cases. *Journal of American Medical Association*. 1970 Oct 5;214(1):86-90.

29. Fenske W, Allolio B. Clinical review: current state and future perspectives in the diagnosis of diabetes insipidus: a clinical review. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012;97:3426-3437.

Vu, le Directeur de Thèse

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

L'HEUDE Margaux

58 pages – 2 tableaux – 9 figures – 3 annexes

Résumé :

Rationnel : Devant les limites actuelles des benzodiazépines comme moyen de sédation en réanimation (délirium, délai de réveil et d'extubation prolongés), de nouvelles molécules efficaces et sûres comme les gaz halogénés sont utilisées. Néanmoins, des cas de diabète insipide néphrogénique (DIN) ont été décrits chez les patients sédatisés au long cours par sévoflurane en réanimation. L'objectif de l'étude était de déterminer les caractéristiques de ces DIN.

Matériel et méthode : Etude rétrospective, observationnelle, monocentrique (réanimation neurochirurgicale et chirurgicale du CHU de Tours) réalisée entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 juillet 2017 incluant tous les patients hospitalisés et sédatisés par sévoflurane. Critères d'exclusion : mineur, nécessité de dialyse, DIN connu, chirurgie ou lésion pituitaire, diurétiques ou osmothérapie après introduction de sévoflurane, utilisation de traitements inducteurs de DIN. Administration du sévoflurane via le système AnaConDa™ selon un modèle de bolus puis de débit de perfusion adapté sur le BIS et le RASS. Mesure horaire de la concentration expirée de sévoflurane par un analyseur Vamos™.

Résultats : 35 patients ont été inclus (20 en réanimation chirurgicale et 15 en neuro-réanimation). 7 ont présenté un DIN soit 20% (7-33). Les patients présentant le DIN étaient exposés plus longtemps (178,0h (118,0-261,0) versus 66,5h (20,0-118,8) ; p=0,0014) soit 2,7 fois plus longtemps et à des concentrations plus élevées (1,3% (1,2-1,5) versus 1% (0,8-1,2) ; p=0,0195).

Conclusion : Il existe probablement une association entre concentration et durée d'exposition au sévoflurane et apparition du diabète insipide néphrogénique.

Mots clés : AnaConDa™, sévoflurane, réanimation, diabète insipide néphrogénique

Jury :

Président du Jury : Professeur Marc LAFFON

Directeur de thèse : Docteur Simon POIGNANT

Membres du Jury : Professeur Francis REMERAND

Professeur Gilles PAINAUD

Docteur Martine FERRANDIERE

Docteur Djilali ELAROSSI

Date de soutenance : 16 novembre 2018