

# La sédation comme facteur de risque d'infection acquise en réanimation

## Sedation as a risk factor for intensive care unit-acquired infections

A. Rouze · S. Preau · D. Mathieu · A. Durocher · S. Nseir

Reçu le 31 mars 2011 ; accepté le 2 mai 2011  
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

**Résumé** Les agents hypnotiques et analgésiques, regroupés sous le terme général de « sédation », sont utilisés quotidiennement et de manière très hétérogène dans les services de réanimation chez les patients nécessitant une ventilation mécanique invasive. Or, plusieurs études épidémiologiques ont suggéré une relation entre sédation et infections acquises en réanimation. La sédation pourrait dans cette hypothèse favoriser les infections, qui représentent une complication fréquente en réanimation, associée à une lourde morbidité et à un surcoût. La prolongation de l'exposition aux facteurs de risque d'infection, les micro-inhalations ainsi que les anomalies de la microcirculation et de la motilité gastro-intestinale induites par la sédation sont les principaux mécanismes par lesquels la sédation pourrait favoriser les infections en réanimation. De plus, des données expérimentales issues d'études humaines et animales suggèrent que les médicaments sédatifs peuvent moduler la réponse immunitaire aux stimuli exogènes. Néanmoins, bien que les études cliniques comparant les différents agents sédatifs ne permettent pas de recommander l'utilisation d'un agent particulier qui réduirait les taux d'infections acquises en réanimation, les stratégies de sédation visant à réduire la durée de ventilation mécanique, comme l'interruption quotidienne des agents sédatifs ou l'utilisation d'échelles de sédation et de douleur intégrées dans des protocoles de sédation gérés par les infirmières selon des objectifs préalablement fixés, doivent être encouragées.

**Pour citer cette revue :** *Réanimation* 20 (2011).

**Mots clés** Sédation · Infection · Pneumopathie · Opioïdes · Sevrage en opioïdes · Hypnotiques

**Abstract** Sedative and analgesic drugs are routinely and heterogeneously used in mechanically ventilated patients.

---

A. Rouze · S. Preau · D. Mathieu · A. Durocher · S. Nseir (✉)  
Service de réanimation médicale, hôpital A.-Calmette,  
CHRU de Lille, boulevard du Professeur Leclercq,  
F-59037 Lille cedex, France  
e-mail : s-nseir@chru-lille.fr

A. Durocher · S. Nseir  
EA 2694, université Lille-Nord-de-France, F-59000 Lille, France

Several epidemiologic studies suggested a relationship between sedation and intensive care unit (ICU)-acquired infections. Sedation may promote infection, a common complication in the ICU, associated with a high morbidity, mortality, and cost. Prolongation of exposure to risk factors for infection, microaspiration, gastrointestinal motility disturbances, and microcirculatory effects are the main mechanisms by which sedation may favour infection in the critically ill patients. Experimental evidence based on both human and animal studies suggests that sedatives and analgesics may alter the immunologic response to exogenous stimuli. Clinical studies comparing different sedative agents do not provide evidence to recommend the use of a particular agent to reduce the rate of ICU-acquired infection. However, sedation strategies aiming to reduce the duration of mechanical ventilation including daily interruption of sedatives or nursing-implementing sedation protocols should be promoted. **To cite this journal:** *Réanimation* 20 (2011).

**Keywords** Sedation · Infection · Pneumonia · Opioids · Opioid withdrawal · Hypnotics

### Introduction

Les infections acquises en réanimation représentent la majorité des infections associées aux soins, complications les plus fréquentes des patients hospitalisés [1]. Dans une étude multicentrique récente menée dans 71 services de réanimation [2], 7,4 % des 9 493 patients inclus avaient contracté une infection acquise en réanimation, aux premiers rangs desquelles apparaissaient les pneumonies (47 %) et les bactériémies (37 %). Bien que la mortalité imputable aux infections acquises en réanimation soit sujette à débat, une morbidité élevée et un surcoût ont été rapportés chez les patients présentant ces infections [3].

Par ailleurs, la sédation est couramment utilisée chez les patients nécessitant une ventilation mécanique, avec des objectifs multiples tels que la sécurité du patient, l'amélioration de son confort, la réduction de la douleur et de l'anxiété, la tolérance à des procédures invasives de réanimation, mais

aussi l'adaptation au ventilateur et la mise au repos des muscles respiratoires [4]. Le plus souvent, on utilise la combinaison d'un opioïde pour assurer l'analgésie et d'un hypnotique pour assurer l'anxiolyse, qu'il s'agisse d'une benzodiazépine (midazolam ou lorazépam) ou de propofol. Différents opioïdes d'administration intraveineuse sont utilisés en réanimation chez les adultes, comme la morphine, le fentanyl, l'alfentanil, le sufentanil et le rémifentanil [5,6].

L'objectif de cette mise au point est de présenter les données épidémiologiques qui suggèrent une relation entre sédation et infection, d'en éclaircir la physiopathologie et d'identifier d'éventuelles mesures préventives.

## Épidémiologie

La sédation, dans ses versants hypnotique et analgésique, est utilisée en routine chez les patients de réanimation depuis de nombreuses années, en particulier chez ceux nécessitant une ventilation mécanique. Les diverses enquêtes et études prospectives de cohorte réalisées jusqu'à présent ont révélé une grande variabilité dans le choix des agents de sédation, dans les modalités de surveillance à l'aide d'échelles de sédation et dans la mise en œuvre d'algorithmes d'adaptation des doses de sédation entre les praticiens des différents pays et régions du monde. Cependant, les stratégies consistant à administrer la plus faible dose de sédation nécessaire pour atteindre le niveau de confort souhaité par le patient tout en conservant l'interactivité examinateur-patient sont actuellement recommandées au clinicien [7]. Dans une étude de cohorte internationale menée en 1998 sur 5 183 adultes ventilés mécaniquement [8], au moins un agent analgésique ou hypnotique était utilisé pendant 58 % des jours d'assistance ventilatoire, incluant les benzodiazépines dans 69 %, le propofol dans 21 % et les opioïdes dans 63 % des jours de sédation. Cette étude mettait en évidence une grande hétérogénéité dans la pratique clinique de la sédation entre les différentes régions du monde, l'utilisation des agents analgésiques et hypnotiques étant plus fréquente par exemple en Europe qu'en Amérique latine. En France, une étude prospective observationnelle a été réalisée auprès de 1 381 patients adultes dans 44 services de réanimation [9]. Les hypnotiques étaient utilisés moins fréquemment que les opioïdes (72 et 90 %, respectivement), et une grande proportion des patients évalués (40 à 50 %) étaient soumis à une sédation profonde (avec un score de Ramsay entre 5 et 6) de manière prolongée.

Dans une étude rétrospective cas-témoin, l'administration d'opioïdes a été incriminée dans le développement de complications infectieuses après brûlure, lorsque la brûlure était peu sévère [10]. Cent quatre-vingt-sept patients brûlés « cas » ayant développé au moins une complication infectieuse ont été appariés selon l'âge  $\pm$  un an, la durée d'hospitalisation avant l'infection et la surface corporelle brûlée

totale  $\pm$  5 %, à 187 patients « témoins » n'ayant pas développé d'infection. Les cas avaient reçu significativement plus d'opiacés que les témoins (odds ratio [OR] : 1,24 ; intervalle de confiance 95 % [IC 95 %] : [1–1,54] ;  $p = 0,049$ ). La durée d'administration d'opioïdes était également significativement plus longue chez les cas que chez les témoins ( $p < 0,001$ ). L'association entre consommation d'opioïdes et infection variait selon la surface de la brûlure. Dans une large étude multicentrique prospective observationnelle [11], une valeur intermédiaire (6 à 13) du score de Glasgow au premier jour, reflétant soit la maladie préexistante, soit les effets de la sédation, était significativement plus fréquente chez les patients ayant présenté une pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) d'apparition précoce par rapport aux autres (52 vs 37 % ;  $p = 0,03$ ). En outre, cette même valeur du score de Glasgow était indépendamment associée à l'apparition précoce de PAVM (OR : 1,95 ; IC 95 % : [1,2–3,18]). Dans une étude multicentrique prospective observationnelle, Metheny et al. ont déterminé les facteurs de risque de PAVM [12]. Un niveau élevé de sédation était identifié comme facteur de risque indépendant de PAVM (OR : 2,3 ; IC 95 % : [1,3–4,1] ;  $p = 0,006$ ). Enfin, une étude récente prospective observationnelle a évalué les facteurs de risque d'infections acquises en réanimation [13]. Sur les 587 patients inclus, 39 % avaient développé au moins une infection acquise en réanimation. Bien que des doses plus élevées de sédation aient été retrouvées chez les patients ayant contracté une infection par rapport à ceux n'en ayant pas contracté (87 vs 53 % ; OR : 5,7 ; IC 95 % : [3,7–8,9] ;  $p < 0,001$ ), la sédation n'était pas associée de manière indépendante à l'infection acquise en réanimation. Toutefois, l'arrêt d'administration du rémifentanil était identifié comme facteur de risque indépendant d'infection acquise en réanimation (OR : 2,53 ; IC 95 % : [1,28–4,19] ;  $p = 0,007$ ). Le taux le plus élevé d'infection était observé quatre jours après l'arrêt du rémifentanil.

Ainsi, les données de ces quatre études épidémiologiques suggèrent l'existence possible d'une relation entre sédation et infection acquise en réanimation. Mais compte tenu de l'utilisation très large et variable des agents sédatifs en réanimation, où la gestion de l'infection est cruciale, la relation entre agents sédatifs et infection requiert donc encore une étude multicentrique à large échelle.

## Physiopathologie

### Prolongation de l'exposition aux facteurs de risque d'infections acquises en réanimation

Plusieurs études ont montré que la sédation prolonge l'exposition aux facteurs de risque d'infections acquises en réanimation. Dans une étude de cohorte prospective

observationnelle réalisée sur 252 patients [14], Kollef et al. ont constaté que la durée de ventilation mécanique était significativement plus longue chez les patients recevant une sédation intraveineuse continue par rapport aux patients n'en recevant pas. De même, la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital était statistiquement plus élevée chez les patients recevant une sédation intraveineuse continue. Ces données étaient confirmées dans une étude multicentrique réalisée sur une cohorte de 5 183 patients [8], où l'utilisation persistante de sédatifs était associée à une durée de ventilation mécanique et de séjour en réanimation plus longue.

Or, la ventilation mécanique invasive prolongée est un facteur de risque reconnu de PAVM. Cook et al. [15] ont rapporté que le risque cumulé de PAVM augmente au fil du temps, même si le risque quotidien diminue après le cinquième jour de ventilation mécanique (3,3 % au jour 5, 2,3 % au jour 10, et 1,3 % au jour 15). De même, un séjour prolongé en réanimation est associé à une exposition accrue aux procédures invasives telles que l'intubation, les cathéters veineux centraux ou artériels ou les sondages urinaires. Ces procédures sont considérées comme des facteurs de risque majeurs de PAVM, de bactériémies et d'infections des voies urinaires [2,16].

### Micro-inhalations

De nombreuses études ont souligné l'association entre un motif d'admission en réanimation pour coma et les PAVM [11,15]. Cette association entre troubles de la conscience et PAVM peut s'expliquer par les micro-inhalations de sécrétions oropharyngées contaminées [17]. Une étude de cohorte prospective observationnelle visait à déterminer la fréquence des sécrétions trachéales contenant de la pepsine (marqueur de micro-inhalations du contenu gastrique), les conséquences et les facteurs de risque de ces inhalations chez 360 patients de réanimation alimentés par sonde gastrique [12]. Sur près de 6 000 sécrétions recueillies au cours des aspirations trachéales quotidiennes, 31,3 % des prélèvements étaient positifs pour la pepsine. Au moins un événement d'inhalation était identifié chez 88,9 % des patients. L'incidence des pneumonies augmentait de 24 % au premier jour à 48 % au quatrième jour, et les patients atteints de pneumonie au quatrième jour avaient un pourcentage significativement plus élevé de sécrétions trachéales contenant de la pepsine par rapport aux patients n'ayant pas développé de pneumonie. Fait intéressant, un score de Glasgow inférieur à 9, reflet notamment d'un niveau de sédation élevé, était significativement associé aux micro-inhalations par une analyse univariée. Toutefois, cette association entre score de Glasgow et pneumonie n'était pas retrouvée en analyse multivariée, où seuls les microinhalations abondantes, un score de sédation inférieur ou égal à 35 et l'utilisation de curares étaient identi-

fiés comme facteurs de risque indépendant de PAVM [12]. Par ailleurs, dans une étude de cohorte prospective chez 21 adultes, dont 15 patients ventilés et 6 volontaires sains, la motilité œsophagienne a été mesurée par étude manométrique sur 24 heures [18]. Quelle que soit la maladie sous-jacente, la motilité œsophagienne était significativement réduite par tout type de sédation. Or, les anomalies de motilité œsophagienne sont impliquées dans la pathogénie du reflux gastro-œsophagien, dont le rôle a été démontré dans la genèse des pneumonies nosocomiales chez les patients de réanimation.

### Anomalies de la microcirculation

Dans une étude pilote réalisée sur dix patients de réanimation, il a été montré que l'administration de benzodiazépines induisait une augmentation du flux sanguin cutané secondaire à la vasodilatation, une diminution de l'hyperémie réactionnelle et une altération de la vasomotricité [19]. Or, il a été établi que l'altération des mécanismes de contrôle de la microcirculation pouvait compromettre le débit sanguin tissulaire et contribuer au développement de défaillance d'organes chez les patients septiques [20]. En outre, de nombreuses études expérimentales ont rapporté que le débit sanguin microvasculaire était altéré au cours du sepsis [21]. Ces observations suggéraient que la sédation pourrait altérer la perfusion tissulaire dans des situations où celle-ci est déjà compromise comme chez les patients septiques, et contribuer au développement de défaillances multiviscérales.

### Anomalies de la motilité gastro-intestinale

Les troubles de la motilité gastro-intestinale sont fréquents chez les patients de réanimation [22]. Ces perturbations sont à l'origine d'un inconfort important pour les patients et sont associées à un taux accru de complications. En outre, la stase fécale induit un déséquilibre microbiologique provoqué par la prolifération de bacilles à Gram négatif, la réduction relative de la flore endogène anaérobie et des bactéries à Gram positif et l'augmentation de la charge d'endotoxine. La translocation des bactéries peut être à l'origine d'infections, et la translocation des endotoxines peut aggraver l'inflammation systémique [23]. Or, les agents opioïdes et  $\alpha$ 2-agonistes ralentissent le transit gastro-intestinal. Dans un modèle animal, il a été montré qu'un quart de la dose d'opioïdes nécessaire pour produire une analgésie inhibait la motilité intestinale et qu'un vingtième de la dose analgésique était suffisante pour arrêter la diarrhée [22]. La dexmédétomidine était également responsable de l'inhibition du péristaltisme de l'estomac, de l'intestin grêle et du côlon [24].

## Effets immunomodulateurs

### Opiïdes

Des données expérimentales provenant à la fois d'études in vitro et in vivo chez l'animal suggèrent que les opioïdes altèrent la réponse immunitaire aux stimuli exogènes, aboutissant à un risque d'infections plus élevé. Leurs effets immunomodulateurs ont été observés à la suite d'une exposition aiguë et chronique mais également après sevrage dans plusieurs modèles d'infection.

- Exposition aiguë aux opioïdes

L'exposition aiguë à la morphine inhibe la prolifération des lymphocytes T et des lymphocytes B, l'activité cytotoxique des cellules *natural killer* (NK), la production d'anticorps primaires, la phagocytose par les macrophages, la migration des macrophages via l'induction de leur apoptose et la production d'IL2, d'interféron-alpha INF- $\alpha$ , de *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ) et de monoxyde d'azote (NO) [25]. Ces effets inhibiteurs sont bloqués par la naloxone, antagoniste compétitif de la morphine, suggérant que ces effets sont médiés par les récepteurs opioïdes [26]. La présence de récepteurs opioïdes sur les cellules immunitaires suggère que la morphine exerce ses effets suppresseurs sur le système immunitaire via une interaction directe [27]. Cependant, une action indirecte impliquant des récepteurs centraux aux opioïdes a également été mise en évidence, ces récepteurs activant le système nerveux sympathique et l'axe hypothalamohypophysurrénalien et aboutissant à la suppression de la fonction immunitaire [28]. Wang et al. [29] ont mis en évidence le rôle de la morphine dans l'altération de la signalisation *toll-like receptor-9* (TLR9) — NF- $\kappa$ B aboutissant à la diminution de la clairance bactérienne dans les macrophages résidents après infection à *Streptococcus pneumoniae*. Enfin, dans une étude in vitro réalisée sur des lymphocytes infectés par le virus de l'immunodéficience simienne (VIS), l'altération de l'équilibre entre les éléments pro- et antiapoptotiques induite par la morphine était associée à une progression virale accélérée [30].

- Exposition chronique aux opioïdes

Les effets immunomodulateurs de la morphine après administration chronique sont controversés. Kumar et al. [31] ont rapporté que l'exposition chronique à la morphine était à l'origine d'une répllication virale accrue dans le compartiment cérébral et de l'apparition accélérée du sida chez les macaques rhésus infectés par le VIS. L'exposition chronique à la morphine altérait également la réponse inflammatoire induite par le lipopolysaccharide (LPS) et accélérât la pro-

gression vers le choc septique chez le rat [32]. Cependant, l'immunosuppression induite par les opioïdes semblait moins pertinente lors d'une administration chronique que lors d'une administration aiguë. En effet, chez des souris traitées par morphine, le pic de suppression de la prolifération des splénocytes était observé à la 72<sup>e</sup> heure [33]. Cette suppression disparaissait en 96 heures, indépendamment de la concentration plasmatique en morphine, ce qui suggérait le développement d'une tolérance.

- Sevrage en opioïdes

Plusieurs études récentes chez l'animal ont rapporté une immunosuppression profonde et prolongée au cours de la période suivant le sevrage des opioïdes [34]. Dans un modèle in vitro, le sevrage de morphine accroissait l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) des lymphocytes du sang périphérique et des lignées de cellules T via l'induction de substance P [35]. De plus, le sevrage de la morphine favorise la persistance dans les cellules hépatiques du virus de l'hépatite C (VHC), en supprimant l'immunité innée intracellulaire médiée par l'IFN- $\alpha$  et contribue ainsi au développement de l'infection chronique par le VHC [36]. Feng et al. [37] ont montré que le sevrage en morphine diminuait de manière significative la durée de survie moyenne des souris infectées par voie orale à salmonelle et augmentait considérablement la charge bactérienne dans divers tissus de souris infectées par rapport aux animaux témoins.

### Benzodiazépines

Des mécanismes variés ont été incriminés dans l'immunosuppression associée aux benzodiazépines [25]. Il a été suggéré que les benzodiazépines se liaient à des récepteurs spécifiques sur les macrophages et inhibaient leur capacité à produire de l'IL-1, de l'IL-6 et de TNF- $\alpha$ . Plusieurs études ont montré que le midazolam inhibait la fonction des neutrophiles humains. Le midazolam et le propofol ont également été incriminés dans l'inhibition du chimiotactisme et de l'exocytose des mastocytes. En revanche, d'autres données ont indiqué que le midazolam ne modifiait pas la production de cytokines chez les patients septiques [38].

### Propofol

Les études expérimentales ont montré que le propofol, dans divers modèles animaux de sepsis, déprimait la production de peroxyde d'hydrogène par les neutrophiles, améliorait la dysfonction endothéliale, atténuait la surproduction de NO et diminuait la libération de TNF- $\alpha$ , de IL-1 $\beta$  et de IL-10

[25]. En outre, dans un modèle de lésion pulmonaire aiguë provoquée par endotoxémie chez le lapin, le propofol atténuait la séquestration leucocytaire dans le poumon, l'œdème pulmonaire, l'hyperperméabilité pulmonaire et aboutissait à une amélioration de l'oxygénation, de la mécanique ventilatoire et des altérations histologiques [39]. Dans l'ensemble, ces résultats suggéraient que l'administration de propofol pouvait être bénéfique dans le sepsis.

### Clonidine et dexmédétomidine

Les agonistes alpha-2-adrénergiques centraux inhibent la neurotransmission noradrénergique et ont une forte composante sédatrice secondaire à l'inhibition sympathique. Cet effet, jugé indésirable autrefois, est aujourd'hui largement utilisé en réanimation pour sédater les patients et réduire le nombre de comédications nécessaires. Une étude récente a montré les effets bénéfiques de la dexmédétomidine utilisée comme sédatif complémentaire, en comparaison au lorazépam chez 106 patients de réanimation [40].

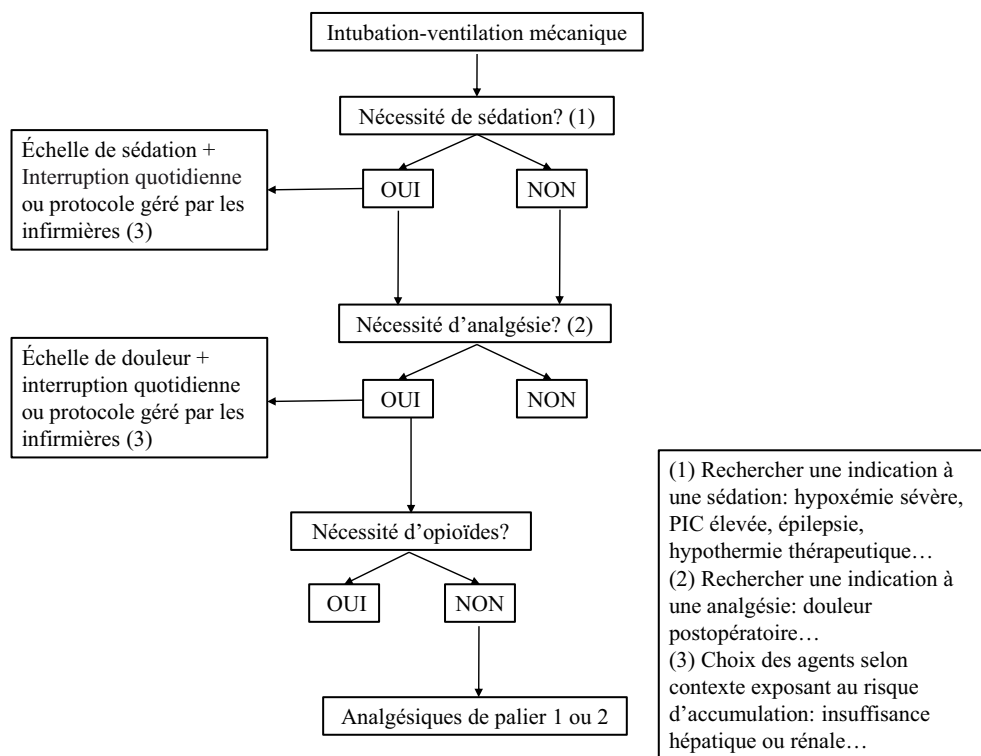
En 2000, Kim et Hahn ont suggéré un possible effet prophylactique de la clonidine dans le sepsis [41], en montrant que la prémédication par clonidine était en mesure de réduire significativement la production des cytokines pro-inflammatoires IL-1 $\beta$  et IL-6 chez des patients devant subir une hystérectomie.

## Mesures préventives en pratique clinique

Face au lien épidémiologique avéré entre sédation et infection, l'attitude pratique résultante consiste en une limitation de la sédation en réanimation, selon le principe du « moins possible, le moins longtemps possible ». Différentes stratégies ont été proposées pour limiter la dose totale de sédation en réanimation, incluant des interruptions quotidiennes des perfusions des agents sédatifs ou l'utilisation de protocoles de sédation gérés par les infirmières. La Figure 1 propose une stratégie de gestion quotidienne de la sédation chez tout patient sous ventilation mécanique, dans un objectif de diminution de la dose totale de sédation reçue par ces patients.

### Interruptions quotidiennes de la sédation continue

L'impact de l'interruption quotidienne des perfusions continues de sédation a été évalué par un essai contrôlé randomisé portant sur 128 patients adultes sous ventilation mécanique ayant reçu une sédation continue [42]. La durée de ventilation mécanique, ainsi que la durée médiane de séjour étaient significativement plus courtes dans le groupe interruption quotidienne que dans le groupe témoin. Les complications liées à un défaut de sédation, telles que les autoextubations, étaient similaires dans les deux groupes. Ces résultats ont été



**Fig. 1** Stratégie de gestion quotidienne de la sédation chez un patient sous ventilation mécanique en réanimation



confirmés par deux essais randomisés ultérieurs jumelant interruption quotidienne de la sédation et protocole de sevrage du ventilateur [43] ou rééducation physique et cognitive précoce [44].

### Protocole de sédation géré par les infirmières

Une étude prospective incluant 230 patients de réanimation a montré que l'adaptation des doses d'agents hypnotiques et analgésiques à l'évaluation systématique par des échelles de sédation et de douleur diminuait significativement la durée de ventilation mécanique et le taux d'infection nosocomiale [45]. L'utilisation de ces échelles a aujourd'hui évolué vers leur intégration dans des protocoles de sédation gérés par les infirmières selon des objectifs préalablement fixés. Dans un essai contrôlé randomisé incluant 321 patients [46], Brook et al. ont comparé la pratique d'un protocole de sédation dirigé, c'est-à-dire géré par les infirmières, avec un protocole de sédation non dirigé traditionnel, au cours de la ventilation mécanique. La durée médiane de la ventilation mécanique, ainsi que la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital étaient significativement plus courtes chez les patients traités avec le protocole de sédation dirigé par rapport aux patients recevant le protocole de sédation non dirigé. Une autre étude randomisée récente a comparé l'interruption quotidienne de la sédation avec un algorithme de sédation géré par les infirmières chez 74 patients ventilés mécaniquement [47]. Le groupe protocole de sédation dirigée présentait une durée de ventilation mécanique plus courte, une amélioration plus rapide du score SOFA au fil du temps et des durées de séjour en réanimation et à l'hôpital plus courtes. Toutefois, deux études australiennes récentes n'ont fourni aucune preuve d'une réduction substantielle de la durée de ventilation mécanique ou de séjour associée à l'utilisation d'un protocole de sédation géré par les infirmières comparée à la gestion locale habituelle [48,49]. La dotation généreuse en personnel infirmier hautement qualifié et fortement impliqué dans de nombreux aspects de la pratique ventilatoire dans les services de réanimation australiens pourrait expliquer le contraste entre ces résultats et ceux des précédentes études.

Quenot et al. [50] ont réalisé une étude prospective de type avant/après incluant 423 patients pour déterminer l'impact d'un protocole de sédation géré par les infirmières sur l'incidence des PAVM. L'incidence des PAVM était significativement plus faible dans le groupe protocole par rapport au groupe témoin. La mise en œuvre d'un protocole de sédation par les infirmières était indépendamment associée à une moindre incidence de PAVM, après ajustement pour l'IGS II en analyse multivariée. La durée médiane de ventilation mécanique était également significativement plus courte dans le groupe protocole que dans le groupe témoin.

### Absence de sédation ou d'analgésie : une alternative raisonnable

Une très récente étude danoise prospective randomisée monocentrique a comparé l'absence de sédation (dans son versant hypnotique) à l'interruption quotidienne d'une sédation à base de midazolam chez 140 patients sous ventilation mécanique, dans un objectif premier de faisabilité [51]. L'administration de morphine à la demande selon une échelle de douleur était autorisée dans les deux groupes sans présenter de différence significative entre les deux groupes à la fin de l'étude. Le groupe sans sédation présentait une durée de ventilation mécanique, de séjour en réanimation et à l'hôpital significativement diminuée par rapport au groupe interruption quotidienne. Par ailleurs, l'absence de sédation ne s'associait pas à des effets indésirables majeurs, notamment à des extubations accidentelles. Les taux de PAVM étaient cependant identiques dans les deux groupes. Ces résultats prometteurs ouvrent-ils la voie à une pratique de réanimation novatrice ? À la lumière des 140 patients effectivement randomisés sur les 428 patients éligibles à l'étude, la pratique de la « non-sédation » n'est assurément pas applicable au patient tout venant de réanimation, de même qu'à certains patients très hypoxémiques, nécessitant une adaptation stricte au ventilateur et une mise au repos des muscles respiratoires, aux patients avec une pression intracrânienne élevée, des manifestations épileptiques, ou encore à ceux admis après arrêt cardiaque et nécessitant une hypothermie thérapeutique. En outre, les auteurs de cette étude nous précisent que du personnel soignant supplémentaire était requis pour rassurer les malades non sédatisés, rendant de fait plus difficile la mise en œuvre de cette attitude thérapeutique. Toutefois, l'indication non systématique de l'usage et de l'association des agents sédatifs et analgésiques en réanimation paraît actuellement raisonnable.

### Comparaison des agents sédatifs

#### Opioides

Dans une étude pilote prospective randomisée, l'influence d'une anesthésie par fentanyl versus rémifentanyl sur les réponses en cytokines et l'expression du gène suppresseur de la signalisation en cytokine (SOCS-3) a été comparée chez 40 patients après chirurgie de pontage coronarien [52]. Le rapport IFN- $\gamma$ /IL-10 après stimulation par concanavaline A dans les cellules du sang total à j1 postopératoire et l'expression du gène *SOCS-3* à j2 postopératoire étaient significativement plus faibles dans le groupe rémifentanyl par rapport au groupe fentanyl. La durée de séjour en réanimation était également significativement plus courte dans le groupe rémifentanyl. Ces résultats suggéraient que le

réfentanil pouvait atténuer la réaction inflammatoire excessive survenant après une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle. Deux récentes études randomisées ont rapporté une durée plus courte de ventilation mécanique et de séjour en réanimation avec un schéma de sédation associant réfentanil et propofol par rapport à un schéma classique [5,6]. Cependant, une étude récente prospective randomisée multicentrique en double insu comparant l'analgésie par réfentanil versus fentanyl dans un schéma de sédation associant le propofol ou le midazolam et titré sur des échelles de sédation et de douleur, s'est arrêtée à l'inclusion de 60 patients, l'analyse intermédiaire prévue n'ayant pas mis en évidence de différence significative de durée de ventilation mécanique entre les deux groupes et concluant donc à la futilité de l'étude [53]. Si les opioïdes présentent des propriétés pharmacocinétiques particulières à l'administration en perfusion continue, par augmentation de leur demi-vie apparente, de manière proportionnelle à la durée de perfusion, le réfentanil est le seul agent opioïde ne présentant pas d'accumulation dans l'organisme. Les données cliniques sur le bénéfice de son utilisation sont pourtant contradictoires et ne permettent pas à l'heure actuelle de recommander son utilisation.

### Agents hypnotiques

Dans un essai randomisé réalisé chez 33 nouveau-nés sous ventilation mécanique, la sédation par perfusion continue de midazolam et de morphine était comparable à la morphine seule, sans effets néfastes importants [54]. Fait intéressant, le taux d'infection était similaire dans les deux groupes. Les effets d'une perfusion prolongée de midazolam et de propofol sur la fonction immunitaire ont été comparés dans une étude randomisée incluant 40 patients de réanimation chirurgicale [55]. Bien que le midazolam supprimait la production des cytokines pro-inflammatoires IL-1 $\beta$ , IL-6 et TNF- $\alpha$ , les deux agents provoquaient la suppression de la production d'IL-8. Seul le propofol inhibait la production d'IL-2 et stimulait la production d'IFN- $\gamma$ . Kress et al. [56] ont comparé le propofol et le midazolam dans une étude randomisée portant sur 73 patients. Le groupe propofol présentait des temps de réveil à l'arrêt de la perfusion de l'agent sédatif significativement plus rapides, avec une plus forte probabilité d'un réveil en moins de 60 minutes. Cependant, une méta-analyse [57] concernant la sédation de moyenne et de longue durée en réanimation ne rapportait pas de bénéfice du propofol en comparaison au midazolam en termes de durée de ventilation mécanique ou de séjour en réanimation. Les données de la littérature ne permettent donc pas de choisir entre midazolam et propofol, dont l'administration est limitée obligatoirement à 48 heures en raison du risque de syndrome de perfusion du propofol.

Une récente étude prospective randomisée a comparé les effets de la perfusion de midazolam ou de dexmédétomidine sur les réponses inflammatoires chez 40 patients de réanimation [38]. Une diminution significative de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 à 24 heures était notée dans le groupe dexmédétomidine par rapport au groupe midazolam. Une autre étude récente prospective randomisée en double insu a comparé la sédation prolongée par dexmédétomidine et midazolam chez 375 patients ventilés mécaniquement [58]. Le taux d'infection était significativement plus faible dans le groupe dexmédétomidine, s'associant à une durée de ventilation mécanique significativement plus courte. Enfin, une analyse en sous-groupe d'un essai randomisé en double insu comparant la sédation par dexmédétomidine au lorazépam [59] a également montré un bénéfice du dexmédétomidine, dans le sous-groupe des patients présentant un sepsis avec réduction plus importante de la durée de ventilation mécanique par rapport aux patients sans sepsis. Ainsi, les données cliniques concernant la dexmédétomidine semblent toutes rapporter un bénéfice à son utilisation chez les patients présentant un sepsis, qu'il convient de confirmer par des études de plus large envergure.

### Conclusion

La sédation est associée à un risque accru d'infections acquises en réanimation. La prolongation de l'exposition aux facteurs de risque d'infections, les micro-inhalations, les anomalies de la microcirculation et de la motilité gastro-intestinale induites par la sédation et les effets immunomodulateurs des agents sédatifs utilisés en réanimation sont les principaux mécanismes par lesquels la sédation pourrait favoriser les infections chez les patients de réanimation. Les études cliniques comparant différents agents sédatifs ne permettent pas à l'heure actuelle de recommander l'utilisation d'un agent particulier pour réduire les taux d'infections acquises en réanimation. Toutefois, les stratégies de sédation visant à réduire la durée de ventilation mécanique, comme l'interruption quotidienne des agents sédatifs ou l'utilisation d'échelles de sédation et de douleur intégrée dans des protocoles de sédation gérés par les infirmières, doivent être encouragées. En outre, l'utilisation d'agents sédatifs de courte durée d'action, tels que le réfentanil et le propofol reste controversée. La dexmédétomidine est associée à une durée plus courte de ventilation mécanique et de séjour en réanimation, notamment chez les patients présentant un sepsis, et pourrait être utile pour la réduction des taux d'infections acquises en réanimation.

**Conflit d'intérêt :** les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Références

- Burke JP (2003) Infection control: a problem for patient safety. *N Engl J Med* 348:651–6
- Malacarne P, Langer M, Nascimben E, et al (2008) Building a continuous multicenter infection surveillance system in the intensive care unit: findings from the initial data set of 9,493 patients from 71 Italian intensive care units. *Crit Care Med* 36:1105–13
- Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S (2005) Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med* 33:2184–93
- Sessler CN, Varney K (2008) Patient-focused sedation and analgesia in the ICU. *Chest* 133:552–65
- Muellejans B, Matthey T, Scholpp J, Schill M (2006) Sedation in the intensive care unit with remifentanyl/propofol versus midazolam/fentanyl: a randomised, open-label, pharmaco-economic trial. *Crit Care* 10:R91
- Rozendaal FW, Spronk PE, Snellen FF, et al (2009) Remifentanyl-propofol analgesedation shortens duration of ventilation and length of ICU stay compared to a conventional regimen: a centre randomised, cross-over, open-label study in the Netherlands. *Intensive Care Med* 35:291–8
- Schweickert WD, Kress JP (2008) Strategies to optimize analgesia and sedation. *Crit Care* 12(Suppl 3):S6
- Arroliga A, Frutos-Vivar F, Hall J, et al (2005) Use of sedatives and neuromuscular blockers in a cohort of patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 128:496–506
- Payen JF, Chanques G, Mantz J, et al (2007) Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology* 106:687–95
- Schwacha MG, McGwin G Jr, Hutchinson CB, et al (2006) The contribution of opiate analgesics to the development of infectious complications in burn patients. *Am J Surg* 192:82–6
- Bornstain C, Azoulay E, De Lassence A, et al (2004) Sedation, sucralfate, and antibiotic use are potential means for protection against early-onset ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 38:1401–8
- Metheny NA, Clouse RE, Chang YH, et al (2006) Tracheobronchial aspiration of gastric contents in critically ill tube-fed patients: frequency, outcomes, and risk factors. *Crit Care Med* 34:1007–15
- Nseir S, Hoel J, Grailles G, et al (2009) Remifentanyl discontinuation and subsequent intensive care unit-acquired infection: a cohort study. *Crit Care* 13:R60
- Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, et al (1998) The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 114:541–8
- Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, et al (1998) Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 129:433–40
- van der Kooij TI, de Boer AS, Mannien J, et al (2007) Incidence and risk factors of device-associated infections and associated mortality at the intensive care in the Dutch surveillance system. *Intensive Care Med* 33:271–8
- Craven DE (2006) Preventing ventilator-associated pneumonia in adults: sowing seeds of change. *Chest* 130:251–60
- Kolbel CB, Rippel K, Klar H, et al (2000) Esophageal motility disorders in critically ill patients: a 24-hours manometric study. *Intensive Care Med* 26:142–7
- Lamblin V, Favory R, Boulo M, Mathieu D (2006) Microcirculatory alterations induced by sedation in intensive care patients. Effects of midazolam alone and in association with sufentanyl. *Crit Care* 10:R176
- Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, et al (2004) Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 32:1825–31
- De Backer D, Creteur J, Preiser JC, et al (2002) Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 166:98–104
- Fruhwald S, Holzer P, Metzler H (2007) Intestinal motility disturbances in intensive care patients pathogenesis and clinical impact. *Intensive Care Med* 33:36–44
- Husebye E (1995) Gastrointestinal motility disorders and bacterial overgrowth. *J Intern Med* 237:419–27
- Herbert MK, Roth-Goldbrunner S, Holzer P, Roewer N (2002) Clonidine and dexmedetomidine potently inhibit peristalsis in the Guinea pig ileum in vitro. *Anesthesiology* 97:1491–9
- Nseir S, Makris D, Mathieu D, et al (2010) Intensive care unit-acquired infection as a side effect of sedation. *Critical Care* 14:R30
- Chao CC, Gekker G, Sheng WS, et al (1994) Priming effect of morphine on the production of tumor necrosis factor-alpha by microglia: implications in respiratory burst activity and human immunodeficiency virus-1 expression. *J Pharmacol Exp Ther* 269:198–203
- Carr DJ (1991) The role of endogenous opioids and their receptors in the immune system. *Proc Soc Exp Biol Med* 198:710–20
- Mellon RD, Bayer BM (1998) Evidence for central opioid receptors in the immunomodulatory effects of morphine: review of potential mechanism(s) of action. *J Neuroimmunol* 83:19–28
- Wang J, Barke RA, Charboneau R, et al (2008) Morphine induces defects in early response of alveolar macrophages to *Streptococcus pneumoniae* by modulating TLR9-NF-kappa B signaling. *J Immunol* 180:3594–600
- Xu J, Li PF, Liu XH, Li G (2004) Morphine aggravates the apoptosis of simian immunodeficiency virus infected CEM x174 cells in the prolonged culture in vitro. *Int Immunopharmacol* 4:1805–16
- Kumar R, Orsoni S, Norman L, et al (2006) Chronic morphine exposure causes pronounced virus replication in cerebral compartment and accelerated onset of AIDS in SIV/SHIV-infected Indian rhesus macaques. *Virology* 354:192–206
- Ocasio FM, Jiang Y, House SD, Chang SL (2004) Chronic morphine accelerates the progression of lipopolysaccharide-induced sepsis to septic shock. *J Neuroimmunol* 149:90–100
- Bryant HU, Bernton EW, Holaday JW (1988) Morphine pellet-induced immunomodulation in mice: temporal relationships. *J Pharmacol Exp Ther* 245:913–20
- West JP, Dykstra LA, Lysle DT (1999) Immunomodulatory effects of morphine withdrawal in the rat are time dependent and reversible by clonidine. *Psychopharmacology (Berl)* 146:320–7
- Wang X, Douglas SD, Peng JS, et al (2006) An in vitro model of morphine withdrawal manifests the enhancing effect on human immunodeficiency virus infection of human T lymphocytes through the induction of substance P. *Am J Pathol* 169:1663–70
- Wang CQ, Li Y, Douglas SD, et al (2005) Morphine withdrawal enhances hepatitis C virus replicon expression. *Am J Pathol* 167:1333–40
- Feng P, Truant AL, Meissler JJ Jr, et al (2006) Morphine withdrawal lowers host defense to enteric bacteria: spontaneous sepsis and increased sensitivity to oral Salmonella enteric serovar Typhimurium infection. *Infect Immun* 74:5221–6
- Memis D, Hekimoglu S, Vatan I, et al (2007) Effects of midazolam and dexmedetomidine on inflammatory responses and gastric intramucosal pH to sepsis, in critically ill patients. *Br J Anaesth* 98:550–552
- Takao Y, Mikawa K, Nishina K, Obara H (2005) Attenuation of acute lung injury with propofol in endotoxemia. *Anesth Analg* 100:810–6
- Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al (2007) Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain



- dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 298:2644–53
41. Kim MH, Hahn TH (2000) The effect of clonidine pretreatment on the perioperative proinflammatory cytokines, cortisol, and ACTH responses in patients undergoing total abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 90:1441–4
  42. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB (2000) Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 342:1471–7
  43. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al (2008) Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 371:126–34
  44. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al (2009) Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomized controlled trial. *Lancet* 373:1874–82
  45. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, et al (2006) Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Crit Care Med* 34:1691–9
  46. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, et al (1999) Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 27:2609–15
  47. De Wit M, Gennings C, Jenvey WI, Epstein SK (2008) Randomized trial comparing daily interruption of sedation and nursing-implemented sedation algorithm in medical intensive care unit patients. *Crit Care* 12:R70
  48. Elliott R, McKinley S, Aitken LM, Hendrikz J (2006) The effect of an algorithm based sedation guideline on the duration of mechanical ventilation in an Australian intensive care unit. *Intensive Care Med* 32:1506–14
  49. Bucknall TK, Manias E, Presneill JJ (2008) A randomized trial of protocol-directed sedation management for mechanical ventilation in an Australian intensive care unit. *Crit Care Med* 36:1444–50
  50. Quenot JP, Ladoire S, Devoucoux F, et al (2007) Effect of a nurse-implemented sedation protocol on the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 35:2031–6
  51. Strøm T, Martinussen T, Toft P (2010) A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomized trial. *Lancet* 375: 475–80
  52. Von Dossow V, Luetz A, Haas A, et al (2008) Effects of remifentanyl and fentanyl on the cell-mediated immune response in patients undergoing elective coronary artery bypass graft surgery. *J Int Med Res* 36:1235–47
  53. Spies C, MacGuill M, Heymann A, et al (2011) A prospective, randomized, double-blind, multicenter study comparing remifentanyl with fentanyl in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 37:469–76
  54. Arya V, Ramji S (2001) Midazolam sedation in mechanically ventilated newborns: a double blind randomized placebo controlled trial. *Indian Pediatr* 38:967–72
  55. Helmy SA, Al Attiyah RJ (2001) The immunomodulatory effects of prolonged intravenous infusion of propofol versus midazolam in critically ill surgical patients. *Anaesthesia* 56:4–8
  56. Kress JP, O'Connor MF, Pohlman AS, et al (1996) Sedation of critically ill patients during mechanical ventilation. A comparison of propofol and midazolam. *Am J Respir Crit Care Med* 153:1012–8
  57. Ho KM, Ng JY (2008) The use of propofol for medium and long-term sedation in critically ill adult patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 34:1969–79
  58. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al (2009) Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 301:489–99
  59. Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, et al (2010) Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Crit Care* 14:R38